

Défauts de méthylation

Guide destiné aux parents, patients et aux familles



Table des matières

Introduction	3
Qu'est-ce que le métabolisme ?	3
Qu'est-ce qu'un trouble métabolique ?	
Qu'est-ce qu'une maladie métabolique ?	4
Que signifie maladie métabolique héréditaire ?	4
Défauts de méthylation et métabolisme de la méthionine	5
Quels sont les symptômes et les signes des défauts de méthylation ?	7
Traitement	8
Pourquoi ai-je ou pourquoi mon enfant a-t-il cette maladie ?	10
Comment se déroule le processus ?	11
Existe-t-il un diagnostic prénatal ?	12
Quel sera l'avenir de mon enfant ?	12
Scolarité et éducation	13
Grossesse	13
Voyages	14
Glossaire	14
Notes	15

Introduction

Vous ou votre enfant souffrez d'une maladie appartenant à un groupe d'affections appelées les troubles de la méthylation. À ce jour, quatre troubles de la méthylation ont été décrits ; ils sont tous très rares. Ces quatre troubles sont le **déficit en méthionine adénosyltransférase (MAT)**, le **déficit en glycine-N-méthyltransférase (GNMT)**, le **déficit en S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH)** et le **déficit en adénosine kinase (AK)**. Ces quatre troubles ont des caractéristiques communes, mais sont également différents les uns des autres. Cette brochure décrit les caractéristiques communes et spécifiques de chaque maladie.

Dans un premier temps, les informations concernant les troubles de la méthylation peuvent être difficiles à comprendre, en particulier dans un moment d'inquiétude où l'on reçoit un flot d'informations médicales. Lisez cette brochure à tout moment et notez toutes les questions importantes éventuelles que vous voudriez poser à votre spécialiste, à votre infirmière ou à votre diététicien.

Qu'est-ce que le métabolisme ?

Comme les autres fonctions de notre organisme, notamment la fonction cardiaque, la fonction rénale ou la fonction cérébrale, le métabolisme doit fonctionner correctement pour nous maintenir en bonne santé. Le métabolisme désigne la transformation de composés en d'autres composés dans notre corps. Certains composés proviennent des aliments, et d'autres sont produits par notre corps. Dans les schémas, cette transformation est illustrée par des flèches entre le composé original et le composé produit (voir Figure 1). Souvent, les réactions ne se produisent que si elles sont aidées par des protéines spéciales appelées des **enzymes**.

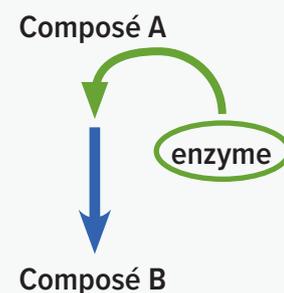


Figure 1. Réaction métabolique - transformation du composé A en composé B avec l'aide d'une enzyme.

Qu'est-ce qu'un trouble métabolique ?

Qu'est-ce qu'une maladie métabolique ?

Lorsqu'une réaction ne peut pas se produire en raison du mauvais fonctionnement d'une enzyme, on parle de "trouble métabolique". Cela entraîne l'accumulation du composé initial et l'absence de celui qui aurait dû être produit. En fonction du trouble, ces deux conséquences peuvent entraîner des problèmes. Si un trouble métabolique induit des problèmes, on parle de maladie métabolique. La plupart des troubles métaboliques résultent de la défaillance d'une enzyme ; cela inclut tous les troubles de la méthylation décrits dans cette brochure.

Que signifie maladie métabolique héréditaire ?

La formation de chaque enzyme dépend d'un **gène**. En cas de défaut dans le gène, l'enzyme correspondante ne peut pas fonctionner correctement. Les défauts dans les gènes sont appelés des mutations.

Si une maladie métabolique est causée par la **mutation** d'un gène, on parle de maladie métabolique héréditaire.



Défauts de méthylation et métabolisme de la méthionine

Les protéines sont composées de 20 éléments constitutifs appelés des acides aminés. L'un de ces acides aminés est appelé la méthionine. Les défauts de méthylation sont des troubles du métabolisme de la méthionine.

La méthionine peut être obtenue des protéines de l'alimentation ou, dans les périodes de jeûne, des protéines de notre corps (Figure 2). Dans notre corps, les acides aminés sont utilisés pour la production de nouvelles protéines nécessaires à la croissance, à la réparation des tissus et à de nombreuses autres fonctions.

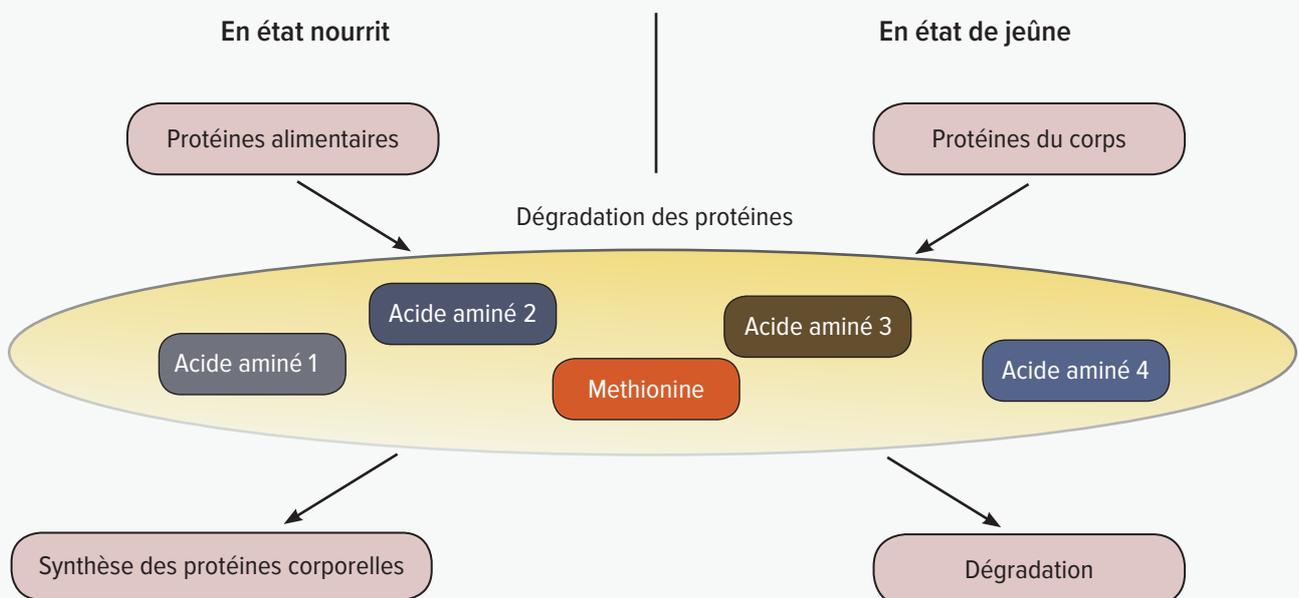


Figure 2. Métabolisme des acides aminés

Le métabolisme de la méthionine est complexe. La Figure 3 le présente de manière simplifiée pour montrer où se situent les défauts de méthylation. La méthionine est convertie en S-adrénosylméthionine par une enzyme appelée **méthionine adénosyltransférase**. La S-adrénosylméthionine contient un groupe méthyle (CH₃) qu'elle peut transférer sur d'autres substances chimiques. De nombreuses réactions survenant dans notre corps dépendent du transfert d'un groupe méthyle ; la production de S-adrénosylméthionine est donc un processus essentiel dans la plupart des cellules.

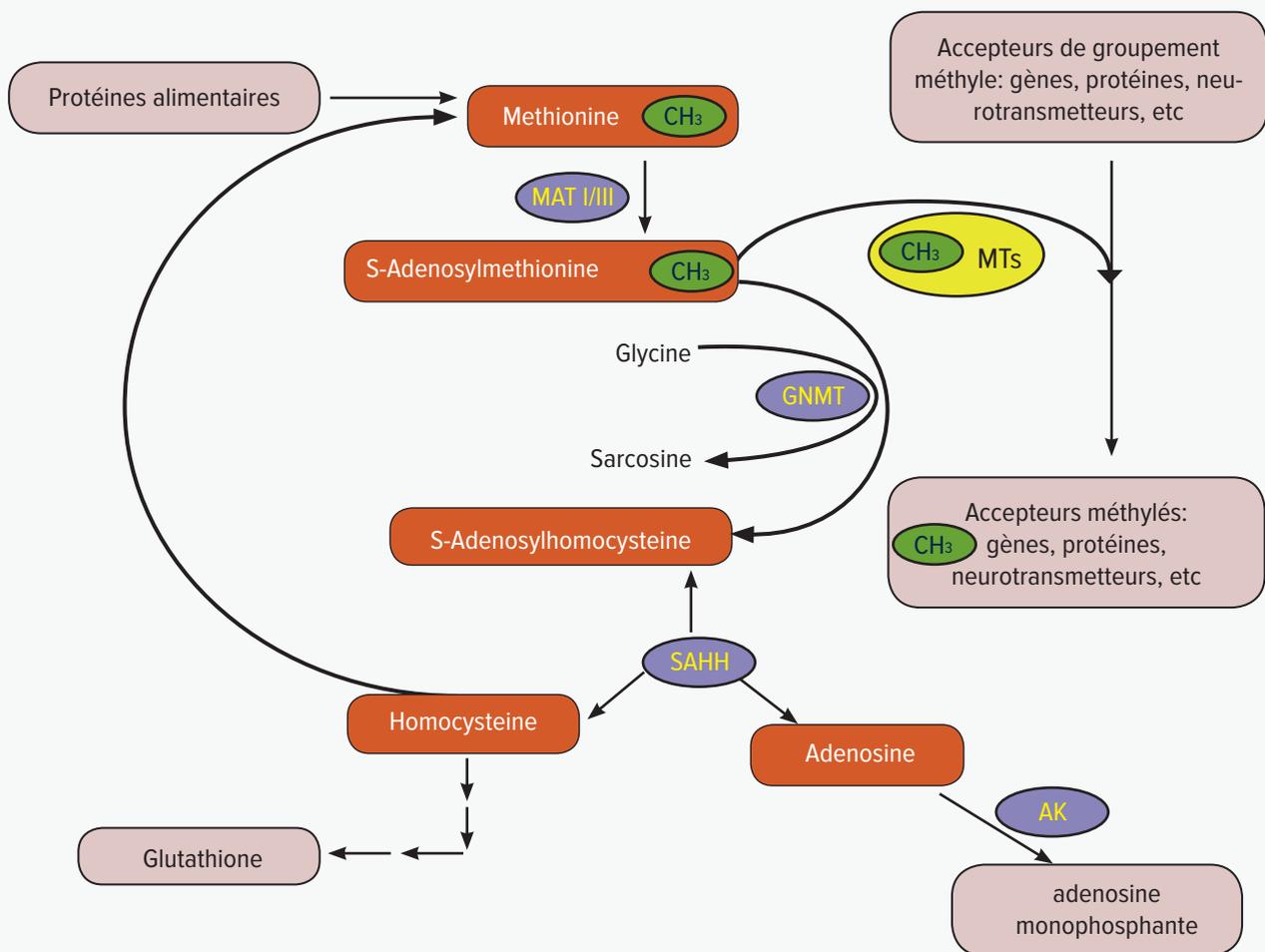


Figure 3. Métabolisme de la méthionine. Les cercles violets représentent les enzymes dont les déficits provoquent les défauts de méthylation décrits dans cette brochure.

Le transfert des groupes méthyle est illustré en Figure 3 par l'abréviation CH₃. Les quatre défauts de méthylation sont caractérisés par un problème dans le transfert des groupes méthyle.

La suppression d'un groupe méthyle de la S-adénosylméthionine entraîne la formation de S-adénosylhomocystéine. Cette réaction peut être promue par de nombreuses enzymes différentes, appelées des méthyltransférases. L'une de ces méthyltransférases est la glycine N-méthyltransférase (GNMT). Un déficit de cette enzyme est appelé un déficit en GNMT.

La S-adénosylhomocystéine est métabolisée par l'enzyme S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH) pour former l'homocystéine et l'adénosine.

L'homocystéine est soit reconvertie en méthionine, soit dégradée en cystéine, un autre acide aminé. L'adénosine est ensuite métabolisée par l'adénosine kinase (AK) pour former l'adénosine monophosphate. Les déficits en SAHH et en AK sont tous deux des défauts de méthylation.

Quels sont les symptômes et les signes des défauts de méthylation ?

Les symptômes et les signes des troubles de la méthylation sont très variables. Des troubles différents causent des problèmes différents ; cependant, un même trouble affecte également différemment chaque personne. En conséquence, les descriptions qui suivent ne s'appliqueront pas à toutes les personnes atteintes de la même maladie. En outre, les défauts de méthylation sont très rares et les médecins en ont une expérience très limitée ; cela signifie que nous ne savons pas tout sur ce groupe d'affections.

Déficit en méthionine adénosyltransférase

La maladie semble inoffensive chez la plupart des patients. Lorsque les patients ont présenté des symptômes, ils ont généralement affecté le cerveau et inclus un retard de développement du langage, des problèmes d'apprentissage, des troubles moteurs comme des tremblements ou des raideurs, ainsi que des mouvements incontrôlés des yeux et des maux de tête. La maladie peut être associée à une odeur corporelle inhabituelle due à une très forte concentration de méthionine. Un patient a présenté une hypertrophie du foie, mais il est possible que cela ne soit pas dû à ce trouble.

Les symptômes peuvent se développer au fil du temps, avec l'âge. Les personnes ayant un déficit enzymatique sévère et des concentrations très élevées de méthionine dans le sang sont à plus haut risque de problèmes ; cependant, même les personnes avec une activité enzymatique nulle peuvent être asymptomatiques.

Déficit en glycine N-méthyltransférase

Cette maladie est très rare et n'a été décrite que chez cinq personnes. Ces cinq personnes présentaient de légères anomalies biochimiques indiquant une maladie du foie et avaient été diagnostiquées dans l'enfance. Deux enfants présentaient une hypertrophie du foie et un troisième une faible prise de poids. Les autres enfants étaient asymptomatiques.

Déficit en S-adénosylhomocystéine hydrolase

Cette maladie est très rare et, à ce jour, n'a été diagnostiquée que chez dix patients. Neuf cas étaient des enfants et le dernier était un adulte. Deux sœurs avaient une forme sévère de la maladie et sont décédées en bas âge. Les deux bébés étaient gonflés à la naissance, probablement

parce que leur foie ne produisait pas suffisamment de protéines et que le faible taux de protéines dans le sang avait entraîné une fuite de liquides. Ils présentaient également une sévère faiblesse musculaire qui affectait leur respiration, et des anomalies structurales du cerveau.

Bien que moins sévèrement atteints, les autres patients ont également présenté des problèmes significatifs. Tous avaient des faiblesses et un retard dans les étapes du développement, notamment dans la position assise et la marche. Certains bébés étaient léthargiques, montrant peu d'intérêt pour leur environnement. La plupart avait un strabisme. Beaucoup ont présenté des problèmes de comportement, notamment une faible attention et une hyperactivité. Certains patients avaient une coagulation sanguine anormale, consistant soit en une tendance majorée aux saignements soit en un risque accru de caillots sanguins.

Déficit en adénosine kinase

Cette maladie n'a été diagnostiquée que chez 20 patients. Les problèmes sont généralement apparus peu après la naissance, avec un manque de tonus musculaire, une jaunisse et une maladie hépatique. De nombreux patients avaient un aspect facial étrange avec un front proéminent, et certains souffraient d'une maladie cardiaque congénitale. Tous les patients ont présenté un retard du développement et des difficultés d'apprentissage. Certains présentaient une épilepsie, de faible taux de sucre dans le sang et une surdité.

Traitement

Le traitement des défauts de méthylation dépend du trouble présenté. Chez certains patients, on ne peut traiter que les symptômes de la maladie, et non la cause sous-jacente. Le traitement des symptômes vise à les réduire, ainsi qu'à améliorer le confort et le bien-être des patients.

Déficit en MAT

Cette maladie semble inoffensive chez la plupart des patients ; le traitement n'est requis que chez les personnes ayant les problèmes décrits au chapitre précédent. Il est supposé que les patients ayant une concentration sanguine de méthionine supérieure à 600 $\mu\text{mol/L}$ ont un risque plus élevé de développer des symptômes ; ils pourraient donc également requérir un traitement. Chez les patients ayant des taux élevés de méthionine ou présentant des symptômes, le traitement vise à réduire la concentration plasmatique de méthionine et à maintenir la concentration de S-adénométhionine dans les limites de la normale.

Le traitement inclut un régime pauvre en protéines, similaire à un régime végétarien. Les patients doivent éviter ou limiter la consommation de viande (incluant le poisson et les volailles), les produits à base de viande, les œufs, le lait et les produits laitiers. Ce régime doit être adapté à vos besoins personnels en concertation avec votre médecin et votre diététicien. Dans la mesure où la méthionine ne se trouve que dans les protéines, la réduction de l'apport en protéines réduit également l'apport en méthionine. Seule une très faible quantité de protéines naturelles est autorisée dans le régime, ce qui ne suffit pas pour répondre à nos besoins quotidiens en protéines ; les patients suivant un régime ont donc besoin de suppléments contenant tous les éléments constitutifs des protéines en dehors de la méthionine. Ces suppléments sont appelés des substituts de protéine et se présentent sous forme de boissons ou de poudres.

Un traitement par S-adénosylméthionine peut également être utile, en particulier si son taux dans le sang est trop bas ou si la restriction en méthionine n'améliore pas les symptômes. Ce traitement se prend par voie orale et peut être prescrit par votre médecin.

Déficit en GNMT

Un patient atteint de cette maladie a reçu un régime pauvre en protéines et en méthionine, ce qui a corrigé ses taux sanguins de méthionine et de S-adénosylméthionine ; ce régime peut être nécessaire si la méthionine sanguine dépasse des concentrations d'environ 600 $\mu\text{mol/L}$, d'après l'expérience acquise dans le déficit en MAT. En outre, une étroite surveillance est nécessaire, dans la mesure où les études animales suggèrent un risque de maladie hépatique à long terme.

Déficit en SAHH

Un régime à faible teneur en protéines peut aider certains de ces patients, en particulier s'il est débuté tôt. Il est similaire au régime végétarien. Les patients doivent éviter ou limiter la consommation de viande, y compris tous produits à base de viande, le poisson, les volailles, les œufs, le lait et les produits laitiers. Ce régime doit être adapté à vos besoins personnels en concertation avec votre médecin et votre diététicien. Dans la mesure où la méthionine ne se trouve que dans les protéines, la réduction de l'apport en protéines réduit également l'apport en méthionine. Seule une très faible quantité de protéines naturelles est autorisée dans le régime, ce qui ne suffit pas pour répondre à nos besoins quotidiens en protéines ; les patients suivant un régime ont donc besoin de suppléments contenant tous les éléments constitutifs des protéines en dehors de la méthionine. Ces suppléments sont appelés des substituts de protéine et se présentent sous forme de boissons ou de poudres.

Le régime pauvre en méthionine réduit la concentration de S-adénosylhomocystéine qui serait nocive dans cette maladie. Il est supposé que les fortes concentrations de S-adénosylhomocystéine empêchent la production de diverses substances, incluant la phosphatidylcholine et la

créatine. Des suppléments de ces substances sont donnés car elles sont indispensables à notre santé. Les taux de cystéine peuvent également être réduits et entraîner un manque de glutathione, un composé anti-stress ; les suppléments sont généralement donnés sous forme de N-acétylcystéine (présente dans de nombreuses préparations contre la toux). En raison du faible nombre de patients présentant cette maladie, nous bénéficions d'une expérience limitée de ces options thérapeutiques. Le traitement de soutien inclut la pratique d'exercice pour remédier à la faiblesse musculaire, ainsi qu'un soutien psychologique et éducatif.

Déficit en AK

Un régime pauvre en méthionine a amélioré la maladie hépatique chez un certain nombre de patients, mais a produit peu d'effet sur les problèmes neurologiques. Le médicament diazoxide est efficace pour traiter les faibles taux de sucre sanguin. Un traitement anti-épileptique et un soutien pluridisciplinaire peuvent également être nécessaires.

Pourquoi ai-je ou pourquoi mon enfant a-t-il cette maladie ?

Les défauts de méthylation sont des maladies génétiques. Cela signifie qu'ils sont transmis par les gènes, et non causés par un événement éventuellement survenu pendant la grossesse. Les maladies génétiques sont héréditaires, et il existe différents modes de transmission. Le mode de transmission des troubles de la méthylation est dit **autosomique récessif**. Cela signifie que tout le monde a deux copies du gène concerné, mais chez les personnes présentant ce trouble, les deux copies sont défectueuses.

Les parents ont chacun une copie normale du gène et une copie défectueuse ; ils sont dits "porteurs". Les porteurs vont bien et ne présentent aucun symptôme de la maladie. Si les deux parents sont porteurs pour un défaut de méthylation, il y a 1 risque sur 4 (25%) à **chaque grossesse** que l'enfant ait ce défaut. Il y a également 1 chance sur 2 (50%) que le bébé soit porteur, comme les parents, et 1 chance sur 4 (25%) qu'il hérite de deux copies normales du gène.

Comment se déroule le processus ?

Le schéma ci-dessous illustre ce processus (Figure 4).

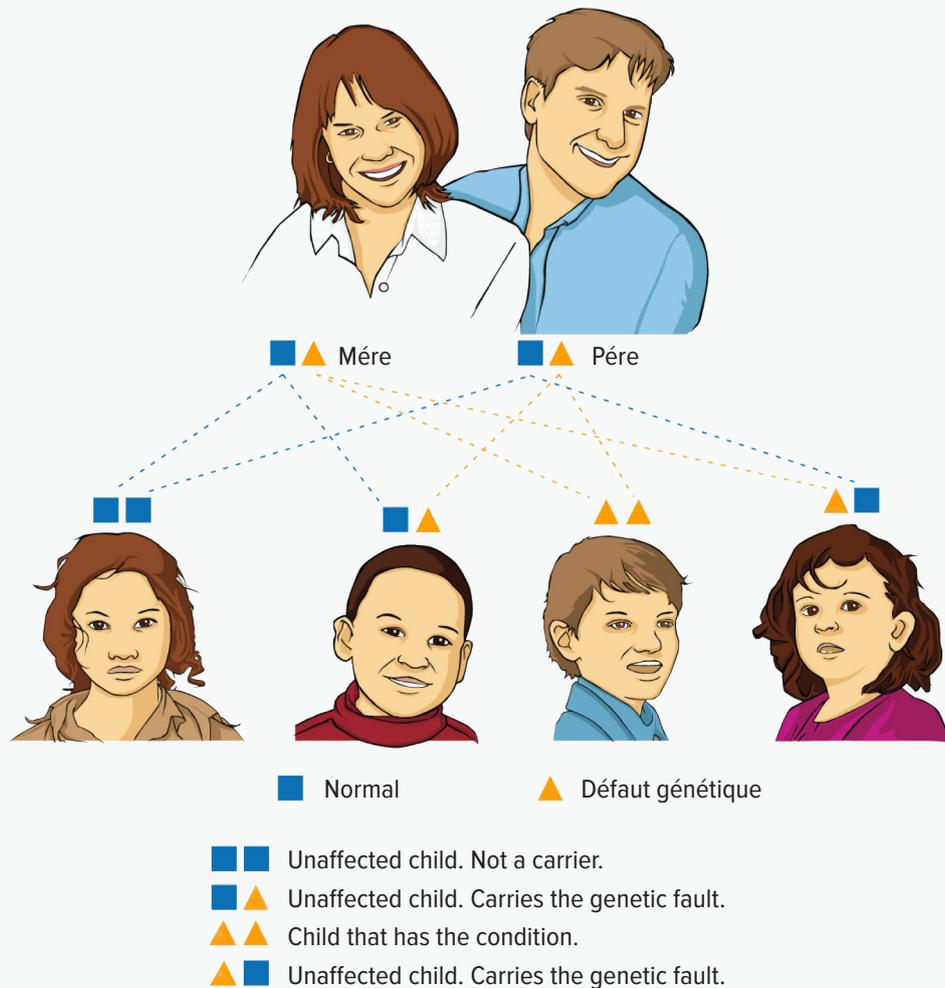


Figure 4. Mode de transmission des troubles de la méthylation héréditaires

À la conception, il est impossible de prédire quel ovule et quel spermatozoïde se rencontreront pour former le bébé. Chaque ovule et chaque spermatozoïde contiendront une copie du gène de chaque enzyme de méthylation. Si l'ovule et le spermatozoïde ont tous deux des copies défectueuses, le bébé sera atteint de ce défaut de méthylation.

Existe-t-il un diagnostic prénatal ?

Un diagnostic prénatal est possible pour les quatre défauts de méthylation ; la meilleure méthode consiste en une analyse de mutation. Cependant, le diagnostic prénatal peut ne pas toujours être approprié, certaines affections n'induisant que des problèmes légers ; dans les autres cas, la décision dépendra de la position des parents, entre autres facteurs. Ces questions doivent être soigneusement étudiées avec un conseiller en génétique expérimenté. Il est fortement recommandé de planifier toute grossesse et d'en discuter à l'avance avec les équipes spécialisées en métabolisme et en obstétrique.

Quel sera l'avenir de mon enfant ?

Tous les troubles de la méthylation sont des maladies chroniques qui requièrent une surveillance et des consultations spécialisées à vie. Un traitement peut être nécessaire, en fonction du type de trouble dont souffre votre enfant et de sa sévérité.

Il est difficile de prédire l'avenir avec exactitude, dans la mesure où les connaissances et l'expérience sont limitées concernant ce groupe de maladies. Les patients ayant un déficit en MAT devraient avoir un pronostic favorable et une bonne qualité de vie s'ils sont correctement suivis et traités lorsque cela est nécessaire. Aucun problème à long terme n'est attendu dans le déficit en GNMT ; cependant, cette maladie est si rare que nous ne pouvons en être sûrs. La qualité de vie et l'évolution induites par le déficit en SAHH dépendent de la forme et de la sévérité de la maladie. Dans les formes modérées et plus légères, le traitement peut être utile et les patients peuvent avoir une qualité de vie acceptable et participer à de nombreuses activités de la vie courante. En outre, les progrès médicaux pourraient produire de nouveaux bénéfices pour ces patients. Les mêmes remarques pourraient également s'appliquer au déficit en AK. Les premiers cas rapportés de cette maladie étaient si sévères que le traitement semblait peu susceptible d'apporter une amélioration. Cependant, de très récentes données suggèrent qu'il pourrait y avoir des formes plus légères, pour lesquelles le traitement pourrait s'avérer plus efficace.

Scolarité et éducation

La plupart des enfants atteints d'un déficit en MAT et d'un déficit en GNMT peuvent effectuer une scolarité normale. Certains patients atteints d'un déficit en MAT ont des difficultés d'apprentissage, en particulier ceux ayant de très fortes concentrations de méthionine dans le sang.

Les patients ayant un déficit en SAHH ont généralement besoin d'un soutien extra-scolaire. À ce jour, les patients ayant un déficit en AK étaient trop sévèrement atteints pour effectuer une scolarité normale.

Grossesse

En raison de la rareté des troubles de la méthylation, nous n'avons rencontré de grossesse que chez une seule femme, atteinte d'un déficit en MAT. La mère est restée en bonne santé et a donné naissance à trois bébés en bonne santé ; le quatrième embryon est mort à 10-11 semaines de gestation, mais les fausses couches étant fréquentes à ce stade, cela n'était pas forcément dû au déficit en MAT. Aucune grossesse n'a été rapportée dans les autres troubles de la méthylation.

Dans le déficit en MAT, il est recommandé de planifier les grossesses à l'avance avec un spécialiste. Si une femme suit un régime à faible teneur en protéines, celui-ci doit être adapté et étroitement surveillé avant la conception et tout au long de la grossesse. Des précautions similaires doivent être prises avec les femmes atteintes d'un déficit en SAHH. En outre, dans cette maladie, la coagulation sanguine doit être contrôlée, et, si nécessaire, un traitement initié.

Voyages

La présence d'un défaut de méthylation ne devrait pas normalement empêcher une personne de voyager ; il est cependant prudent de prendre des précautions raisonnables si un long voyage est envisagé ou en cas de départ à l'étranger.

Si le patient suit un régime spécial, il aura besoin d'emporter suffisamment de réserves pour toute la durée du voyage. Cela s'applique également aux médicaments. D'autres précautions peuvent être nécessaires, en fonction des symptômes du patient (épilepsie, par exemple).

Il est recommandé que le patient ou sa famille dispose d'informations concernant la nature de sa maladie, les défauts de méthylation constituant des affections rares, de nombreux médecins ne les auront pas rencontrés auparavant. Ces informations pourront vous être fournies par votre équipe médicale. Pour les périodes prolongées à l'étranger, votre équipe médicale devrait être en mesure de vous recommander un médecin local qui pourra superviser vos soins.

Glossaire

Acides aminés : éléments constitutifs des protéines

Enzyme : protéine de l'organisme qui permet l'accélération des réactions chimiques

Méthionine : acide aminé converti en homocystéine dans le corps



Pour toute information complémentaire et coordonnées d'associations de patients :

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Si vous avez des questions concernant votre traitement ou tout autre aspect des défauts de méthylation, veuillez contacter votre médecin spécialiste, votre infirmière spécialisée, votre diététicien ou votre médecin.

Cette brochure émane du projet E-HOD qui a bénéficié d'un financement de l'Union européenne. Pour toutes informations complémentaires :
http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-HOD souhaite remercier tout particulièrement le réseau Eurowilson pour avoir gracieusement prêté l'illustration utilisé dans cette brochure www.eurowilson.org .