

Triméthylaminurie: un cas pas forcément si rare

DAMIEN PEDRAZZOLI^a et Dr ARIANE PAOLONI-GIACOBINO^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1120-2

Les patients se présentent en consultation avec des plaintes variées, dont certaines sont peu communes. Nous présentons ici le cas d'un patient consultant pour des odeurs corporelles nauséabondes chez lequel un diagnostic de triméthylaminurie a pu être posé. Cette pathologie, peu connue, peut avoir des répercussions psychiatriques et sociales importantes. La génétique joue un rôle prépondérant dans le diagnostic, tandis que le traitement consiste essentiellement en diverses mesures palliatives.

Trimethylaminuria: a perhaps not so uncommon case

Patients come in consultation with a variety of complaints, some of which are unusual. We present here the case of a patient consulting for nauseating body odors for whom a diagnosis of trimethylaminuria could be found. This pathology, not very well known, may have important psychiatric and social repercussions. Genetics play a major role in diagnosis, while treatment consists essentially of various palliative measures.

INTRODUCTION

La triméthylaminurie (Fish-odor syndrome) est une maladie enzymatique, le plus souvent d'origine génétique, qui se caractérise par une forte odeur de poisson pourri dans la sueur et l'haleine, exacerbée après l'ingestion de certains aliments.¹ Si la maladie reste bénigne du point de vue médical, il convient de ne pas banaliser ses conséquences pour le patient: isolement social, dépression, tentatives de suicide, etc.² Quelques centaines de cas ont été décrits dans le monde,² mais ce nombre est sûrement sous-évalué de par les nombreuses difficultés qu'un patient doit affronter pour obtenir un diagnostic (peur du ridicule, médecins traitants peu informés sur le problème, etc.). On estime qu'environ 1% de la population du Royaume-Uni est porteur sain de triméthylaminurie³ et par conséquent la pathologie affecterait environ 1 personne sur 40 000 dans cette population (transmission autosomique récessive).

HISTOIRE CLINIQUE

Un patient de 33 ans a constaté, il y a de nombreuses années que, selon ce qu'il mange, il dégage une odeur corporelle nauséabonde évocatrice de poisson. Ce problème est handicapant socialement et professionnellement, et dégradant pour

lui. Après avoir fait des recherches sur internet, il pense souffrir de triméthylaminurie et en parle à son médecin traitant. Celui-ci, très avisé, nous l'adresse en consultation génétique.

L'anamnèse familiale ne permet pas de mettre en évidence d'autres personnes atteintes de troubles similaires dans la famille et le reste de l'anamnèse est sans particularité chez un patient qui est par ailleurs en bonne santé habituelle. Il décrit bien que son odeur corporelle peut être repoussante dans certaines conditions, comme le stress important ou une consommation d'aliments spécifiques. Cela remonte pour lui à la petite enfance, ou aussi loin que sa mémoire le porte. Il est très gêné par ce problème dans toutes les sphères de sa vie, privée et professionnelle. Une analyse génétique ciblée sur le gène FMO3, impliqué dans la triméthylaminurie, est effectuée et révèle une mutation faux-sens à l'état homozygote, connue pour supprimer l'activité catalytique de FMO3. Le patient est donc bien atteint de triméthylaminurie primaire.

Lors de la remise de ce résultat, le patient exprime un profond soulagement. Il explique avoir consulté un premier médecin généraliste qui n'avait pas pris sa plainte au sérieux, et ensuite parlé à son médecin traitant, qui ne le suit pas depuis longtemps, et qui nous l'a adressé. Il se dit satisfait que sa plainte puisse être reconnue et validée médicalement, même s'il a bien compris que le défaut enzymatique ne peut être en lui-même corrigé.

PHYSIOPATHOLOGIE

La choline et la triméthylamine-N-oxyde (TMAO), naturellement présentes dans l'alimentation, sont réduites en triméthylamine par des bactéries intestinales afin d'être absorbées. Une enzyme hépatique, la diméthylaniline monooxygénase 3 ou Flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3), s'occupe de réoxyder cette amine.^{2,4} Lorsque cette enzyme ne fonctionne pas, la triméthylamine (TMA) n'est pas réoxydée et est excrétée dans la sueur, l'air expiré et l'urine, générant une forte odeur (figure 1).

Les patients souffrant de déficience de la FMO3 présentent donc une odeur typique liée à la présence de TMA dans la sueur et l'haleine, ainsi qu'un taux augmenté de TMA dans l'urine.

CAUSES

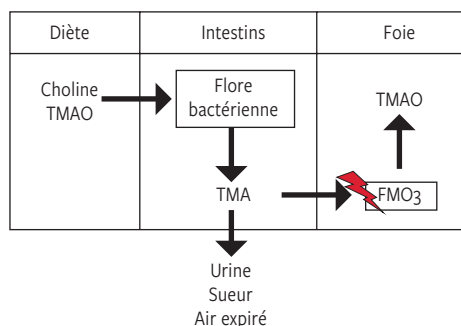
Causes primaires

L'origine génétique, de transmission autosomique récessive, compte pour la majorité des cas de triméthylaminurie. Le

^aService de médecine génétique, HUG, 1211 Genève 14
ariane.giacobino@unige.ch | damien.pedrazzoli@etu.unige.ch

FIG 1 Schéma simplifié du métabolisme de la triméthylamine (TMA)

TMA: triméthylamine; TMAO: triméthylamine-N-oxyle; FMO3: diméthylaniline monoxygénase 3 ou Flavin-containing monoxygenase 3.



gène *FMO3*, qui code donc pour la FMO3, est le gène le plus fréquemment associé à la pathologie.⁵ Cependant, des mutations dans d'autres gènes ont également été décrites comme pouvant être à l'origine de la triméthylaminurie,⁵ quoique bien plus rarement.

Causes secondaires

Dans la littérature, on retrouve des cas de triméthylaminurie transitoire chez l'enfant, probablement liée à une enzyme immature avec possiblement un gène *FMO3* porteur d'une mutation (hétérozygote).⁶ Chez l'adulte, ont été décrits des cas de triméthylaminurie acquise liée à une hépatopathie, le plus souvent une hépatite virale.^{7,8} Des cas de triméthylaminurie transitoire liée au cycle menstruel chez la femme sont également retrouvés,⁹ avec là encore la possible présence d'une hétérozygotie du gène *FMO3*. Enfin, il semble qu'une surdose de précurseur (notamment de choline) puisse également être à l'origine d'une triméthylaminurie secondaire.^{10,11} Les causes secondaires sont, de manière générale, bien plus rarement décrites et actuellement encore peu comprises.

OUTILS DIAGNOSTIQUES

Un séquençage est utilisé actuellement pour le diagnostic, avec une recherche de variants dans le gène *FMO3*. Plus de 30 variants de ce gène sont connus pour provoquer la triméthylaminurie. Parmi eux, c.458C > T (p.(Pro153Leu)) et c.913G > T (p.(Glu305*)) sont les plus fréquents dans les populations européennes, et c.613C > T (p.(Arg205Cys)) et c.1498C > T (p.(Arg500*)) dans les populations d'origine japonaise.¹²

Plusieurs études suggèrent aussi qu'un dosage urinaire de la TMA ainsi que de la TMAO puisse servir d'outil pour diagnostiquer cette pathologie. Les personnes affectées présentent en effet des taux de TMA urinaires augmentés et un rapport

TMA sur TMAO augmenté également.³ Cependant, cet examen n'est actuellement pas disponible en Suisse et son interprétation est parfois non concluante.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Des mesures palliatives peuvent être mises en place pour améliorer les conditions de vie du patient:¹²

- L'utilisation de savon à pH acide.
- Le suivi d'une diète restrictive (la choline est retrouvée dans les œufs, le foie de bœuf, les pois, le soja, les fayots et les noix entre autres. La TMAO est principalement présente dans le poisson et les fruits de mer).
- La prise quotidienne de charbon activé et/ou de chlorophylline de cuivre, agissant comme chélateurs intestinaux de la TMA.¹³

D'autres traitements sont actuellement en cours d'investigations (notamment l'effet d'une courte cure d'antibiotiques agissant sur les bactéries de la flore intestinale).¹⁴

CONCLUSION

La triméthylaminurie primaire est un diagnostic très rarement établi. Si la prévalence d'une mutation sur le gène *FMO3* est faible dans la population, il existe une discordance entre le nombre de personnes diagnostiquées et l'incidence attendue de la pathologie. Par conséquent, on peut émettre l'hypothèse que de nombreuses personnes atteintes restent actuellement sans diagnostic établi. Cet état de fait ne nous semble pas approprié étant donné la souffrance psychosociale qu'implique bien souvent cette maladie et la simplicité de la procédure diagnostique. Il est de notre avis qu'une meilleure connaissance de la pathologie par le corps médical serait souhaitable dans ce contexte.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Ne pas banaliser un patient se présentant au cabinet au motif d'une odeur corporelle dérangeante (se souvenir que les patients atteints de triméthylaminurie suivent souvent spontanément un régime restrictif et peuvent donc se présenter avec peu de symptômes apparents)
- Si la pathologie est bénigne sur le plan biologique, elle peut avoir de lourdes conséquences sur le patient d'un point de vue psychosocial
- Un examen génétique peut permettre de confirmer le diagnostic de triméthylaminurie primaire

1 Phillips IR, Shephard EA. Primary Trimethylaminuria. 2007 Oct 8 (Updated 2015 Oct 1). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, 1993-2019.

2 ** Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. Clin Biochem Rev 2011;32:33-43.

3 Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. Drug

Metab Dispos 2001;29:517-21.

4 Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonso E, et al. Primary trimethylaminuria or fish odour syndrome: early diagnosis from primary care. An Pediatr (Barc) 2013;78:272-4.

5 * Guo Y, Hwang LD, Li J, et al. Genetic

analysis of impaired trimethylamine metabolism using whole exome sequencing. BMC Med Genet 2017;18:11.

6 Mayatepek E, Kohlmüller D. Transient

trimethylaminuria in childhood. *Acta Paediatr* 1998;87:1205-7.

7 Ruocco V, Florio M, Grimaldi Filioli F, et al. An unusual case of trimethylaminuria. *Br J Dermatol* 1989;120:459-61.

8 Yamazaki H, Fujieda M, Cashman JR, et al. Mild trimethylaminuria observed in a Japanese cohort with liver damage. *Am J Med* 2005;118:803-5.

9 Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL.

Exacerbation of symptoms of fish-odour syndrome during menstruation. *Lancet* 1996;348:1740-1.

10 Growdon JH, Cohen EL, Wurtman RJ. Huntington's disease: clinical and chemical effects of choline administration. *Ann Neurol* 1977;1:418-22.

11 Etienne P, Gauthier S, Johnson G, et al. Clinical effects of choline in Alzheimer's disease. *Lancet* 1978;1:508-9.

12 Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: Trimethylaminuria – update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015;23.

13 Yamazaki H, Fujieda M, Togashi M, et al. Effects of the dietary supplements, activated charcoal and copper chlorophyllin, on urinary excretion of trimethylamine in Japanese trimethylaminuria patients. *Life Sci* 2004;74:2739-47.

14 Treacy E, Johnson D, Pitt JJ, et al. Trimethylaminuria, fish odour syndrome: a new method of detection and response to treatment with metronidazole. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:306-12.

* à lire

** à lire absolument