

Troubles de la reméthylation

Déficits en cobalamine et déficit sévère en MTHFR

Guide destiné aux patients, aux parents et aux familles



Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction | 3 |
| Fonction métabolique | 3 |
| Comment l'organisme gère les protéines | 4 |
| Voies métaboliques de la méthionine, de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique (AMM) | 5 |
| Troubles de la reméthylation | 6 |
| Quels sont les symptômes ? | 6 |
| Traitement | 8 |
| Médicaments à éviter | 9 |
| Pourquoi mon enfant a-t-il cette maladie ? | 9 |
| Comment se déroule le processus ? | 10 |
| Quel sera mon avenir/l'avenir de mon enfant ? | 11 |
| Grossesse | 11 |
| Voyages | 12 |
| Glossaire | 12 |
| Notes | 13 |

Introduction

Vous ou votre enfant êtes atteint d'une maladie appelée troubles de la reméthylation. Plusieurs affections appartiennent à ce groupe ; leurs noms sont cités ci-après :

Défaut cobalamine C (cblC)

Défaut cobalamine D (cblD)

Défaut cobalamine E (cblE)

Défaut cobalamine F (cblF)

Défaut cobalamine G (cblG)

Défaut cobalamine J (cblJ)

Déficit sévère en 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

Les déficits liés aux troubles de la reméthylation résident dans le **métabolisme de deux vitamines** qui sont essentielles à l'organisme (**la vitamine B12 et les folates**). La **cobalamine** est l'autre nom de la vitamine B12 et la **MTHFR** a un rôle majeur dans le métabolisme des folates.

Au départ, toute information concernant des maladies comme celles-ci est difficile à comprendre, en particulier dans un moment où l'on est naturellement très inquiet et où l'on reçoit subitement un flot d'informations médicales.

La description de ces maladies dans une brochure vous permettra d'en prendre connaissance à tout moment et de noter toutes les questions importantes que vous pourriez souhaiter poser à votre médecin spécialiste, à votre infirmière ou à votre diététicien.

Fonction métabolique

Pour être en forme et en bonne santé, nous devons alimenter régulièrement notre organisme afin qu'il puisse fournir de l'énergie et réparer les tissus.

Les aliments que nous mangeons sont décomposés en petits paquets et sont soit utilisés pour la croissance et la réparation, soit stockés pour être disponibles en périodes de faim, soit éliminés sous forme de déchets. Cette explication décrit le processus de base ; les choses sont bien sûr beaucoup plus complexes

Comment l'organisme gère les protéines

Les aliments contenant des protéines sont **les œufs, le lait, le poisson, la viande, le fromage, le pain**, etc. Au cours de la digestion, les protéines sont décomposées en molécules plus petites (ou **“éléments constitutifs”**) qui sont transportées dans le sang et utilisées dans la croissance et la réparation des tissus.

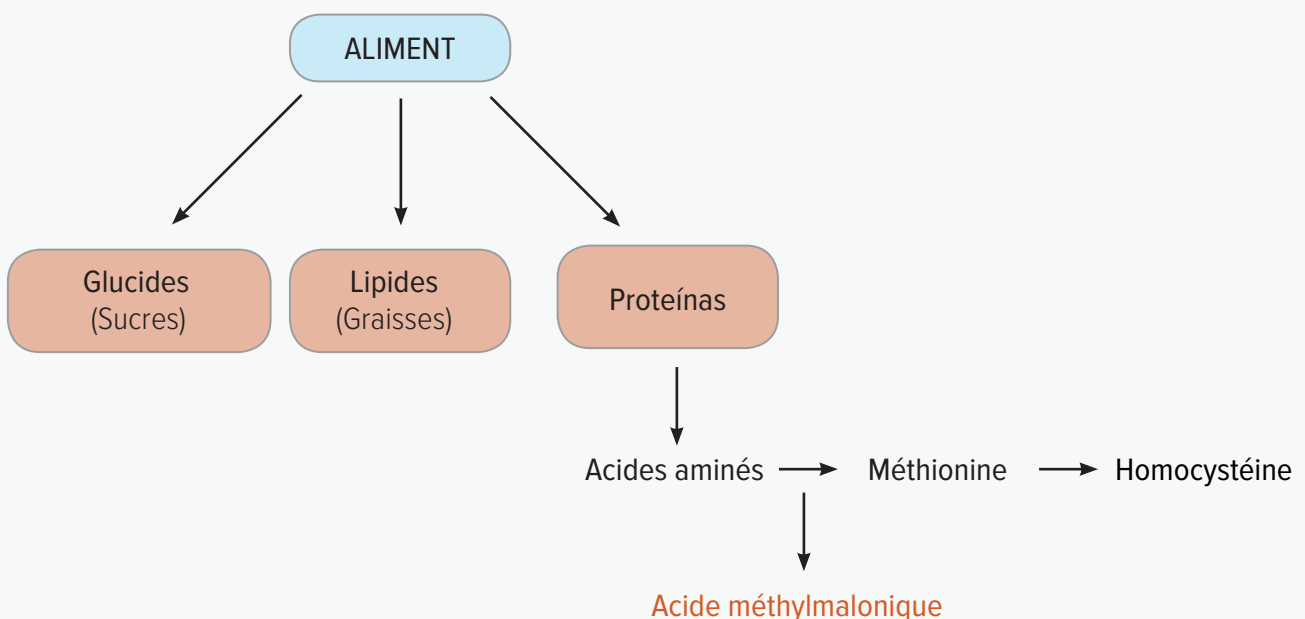
Ce qui était au départ un steak ou un verre de lait est ensuite dégradé en 20 “éléments constitutifs” individuels appelés des **acides aminés**. Ces acides aminés circulent dans le flux sanguin et sont distribués aux cellules où ils sont nécessaires. L'un de ces acides aminés est appelé la **méthionine**.

La plupart des acides aminés peuvent être produits par l'organisme même ; cependant, certains ne le sont pas et sont donc essentiels dans le régime alimentaire. La méthionine fait partie des “acides aminés essentiels”.

Lorsque les aliments sont ingérés et que les protéines sont décomposées en acides aminés, la méthionine devient métaboliquement disponible. L'homocystéine est formée dans ce processus que l'on appelle le “métabolisme de la méthionine”.

En outre, une substance appelée acide méthylmalonique (“AMM”) est issue de la méthionine et d'autres acides aminés essentiels comme l'isoleucine, la valine et la thréonine.

Figure 1 : L'aliment ingéré est dégradé en divers composés

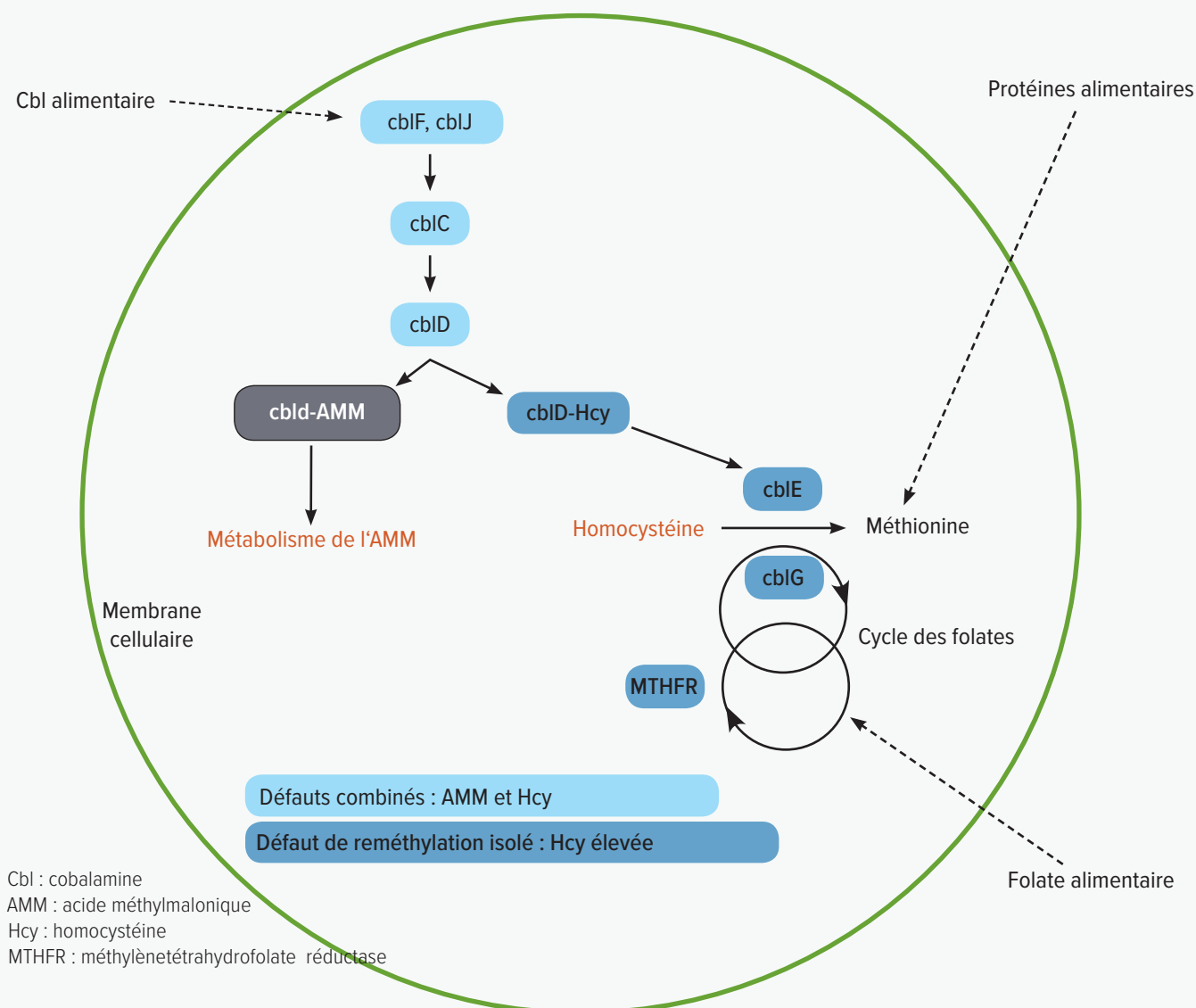


Voies métaboliques de la méthionine, de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique (AMM)

Le métabolisme de la méthionine est complexe, dépendant de nombreuses étapes, et génère différents produits intermédiaires, dont l'un est l'homocystéine. L'homocystéine est ensuite soit dégradée en une substance inoffensive appelée cystathionine, soit à nouveau recyclée en méthionine. Différentes enzymes sont requises pour le déroulement de ce processus. Certaines enzymes ont besoin d'une vitamine (ou "cofacteur").

Le métabolisme de l'autre produit intermédiaire majeur, l'AMM, s'effectue dans les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules.

Figure 2 : Anomalies du métabolisme cellulaire des cobalamines et des folates, responsables des troubles de la reméthylation



Troubles de la reméthylation

Dans les troubles de la reméthylation, le problème commun réside dans le fait que l'homocystéine ne peut pas être correctement recyclée en méthionine. C'est la raison pour laquelle l'homocystéine reste élevée et la méthionine est basse dans le sang.

Le principal problème commun à l'ensemble des troubles de la reméthylation est l'interruption de la boucle dans laquelle la méthionine des aliments est transformée en homocystéine, puis l'homocystéine recyclée en méthionine. Cette voie dite de l'homocystéine-méthionine produit des substances majeures (groupes méthyle) qui sont nécessaires dans de nombreuses autres voies métaboliques de l'organisme. Si la voie de l'homocystéine-méthionine est interrompue, ces groupes méthyle ne peuvent être fournis en quantité suffisante. En conséquence, d'autres fonctions majeures de l'organisme sont perturbées. En outre, le taux élevé d'homocystéine en lui-même peut provoquer des problèmes de santé.

Certains des troubles de la reméthylation entraînent un autre problème : ils altèrent l'élimination de l'acide méthylmalonique (AMM) des cellules du corps. Dans ces maladies, l'AMM est également élevé dans le sang et l'urine, et peut provoquer d'autres problèmes médicaux.

Les défauts cb1C, cb1F et cb1J affectent tant la voie de l'homocystéine-méthionine que celle de l'AMM. Les personnes atteintes d'un défaut cb1D peuvent présenter soit ces déficits combinés, soit des problèmes isolés des voies de l'homocystéine-méthionine ou de l'AMM. Le variant présenté par la maladie dépend de la localisation des mutations sur le gène responsable du défaut cb1D.

Le déficit sévère en MTHFR, ainsi que les défauts cb1E et cb1G, perturbent uniquement la voie homocystéine-méthionine ; ainsi, l'AMM est normal chez les personnes atteintes.

Quels sont les symptômes ?

Les symptômes varient d'une personne à l'autre et peuvent survenir à différents âges, même pendant l'adolescence et à l'âge adulte. Les bébés naissant avec un déficit de reméthylation semblent le plus souvent normaux à la naissance ; cependant, certains enfants peuvent présenter des problèmes de santé très tôt dans la vie.

Les déficits de reméthylation produisent un vaste éventail de symptômes qui peuvent commencer à se développer progressivement dès les premiers jours après la naissance.

Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement quatre systèmes du corps : Les yeux, le cerveau, le système vasculaire (vaisseaux sanguins) et les reins. Les symptômes oculaires les plus fréquents sont des altérations de la rétine et du nerf optique, qui peuvent entraîner une atteinte de la vision ou même une perte de la vue. Un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, des problèmes comportementaux et, chez les patients plus âgés non traités, des problèmes psychiatriques et un dysfonctionnement des nerfs périphériques (neuropathie) ont souvent été rapportés. L'imagerie cérébrale peut révéler des anomalies au niveau de la substance blanche et/ou un cerveau plus petit que la normale. Les taux très élevés d'homocystéine majorent la tendance du sang à coaguler. En conséquence, les personnes affectées peuvent développer une thrombose veineuse ou une hypertension artérielle pulmonaire. Les problèmes rénaux aigus ou l'insuffisance rénale chronique surviennent essentiellement chez les patients non traités et peuvent constituer le premier signe de la maladie.

Une anémie macrocytaire, qui désigne un faible nombre de globules rouges de grande taille, est souvent observée chez les patients non traités. Le déficit sévère en MTHFR constitue une exception ; dans ce trouble, l'anémie macrocytaire est très rare.

La liste ci-dessus n'est en aucun cas exhaustive. Les patients atteints de troubles de la reméthylation peuvent développer un large éventail de symptômes, mais tous les malades ne développent pas les mêmes symptômes.

La majeure partie de nos connaissances concernant la réponse au traitement des troubles de la reméthylation provient de l'expérience acquise avec le déficit en cblC, le plus fréquent de ces troubles. Il est important de noter que le traitement précoce peut prévenir la survenue d'un bon nombre des symptômes susmentionnés ou l'aggravation des symptômes éventuellement présents au moment du diagnostic. Cependant, dans le déficit en cblC, les atteintes du cerveau, le déficit cognitif et les atteintes oculaires ne répondent pas aussi bien au traitement que d'autres symptômes, et peuvent même être évolutifs. Dans le déficit sévère en MTHFR, le cerveau semble mieux répondre au traitement précoce que dans le défaut cblC.



Traitement

Objectifs du traitement

L'âge du diagnostic initial des troubles de la reméthylation et la sévérité de la maladie détermineront les différents objectifs thérapeutiques.

- Chez les nouveau-nés recevant un diagnostic de déficit de reméthylation, l'objectif est d'empêcher le développement des symptômes.
- Lorsque le diagnostic est posé plus tardivement dans la vie, alors que certains symptômes se sont déjà développés, l'objectif est d'empêcher la survenue de nouvelles complications et l'aggravation des symptômes déjà présents.

Afin d'atteindre ces objectifs cliniques, toutes les options thérapeutiques visent à réduire les taux d'homocystéine et à normaliser la méthionine, et éventuellement l'AMM.

Un patient peut ainsi recevoir certains ou l'ensemble des traitements mentionnés ci-dessous.

- A) Injections d'hydroxocobalamine.** Dans les troubles de la reméthylation dus à des dysfonctionnements dans la voie de la cobalamine, de fortes doses d'hydroxocobalamine sont injectées, le plus souvent par voie intramusculaire. Malheureusement, les formes de cobalamine disponibles par voie orale ne sont pas efficaces dans ces troubles ; elles peuvent cependant être suffisantes dans le déficit sévère en MTHFR.
- B) La bétaine** est une substance naturellement présente dans certains aliments, qui active une voie enzymatique différente et réduit les taux d'homocystéine en la reconvertissant en méthionine. La bétaine est utilisée dans tous les troubles de la reméthylation.
- C) L'acide folique ou folinique** est utilisé en traitement adjuvant pour restaurer le déficit cellulaire et cérébral en folates dans le déficit sévère en MTHFR. Dans tous les autres troubles de la reméthylation, l'objectif de la supplémentation en acide folique est d'optimiser les activités enzymatiques du métabolisme de la méthionine, dans la mesure où les enzymes impliquées ont besoin de cette vitamine pour agir efficacement. (Se reporter à la figure illustrant le métabolisme de la méthionine page 5 pour voir leur site d'action).
- D) La carnitine** peut être administrée pour éviter le déficit en carnitine dans les troubles avec un taux élevé d'AMM

Il est très important de prendre tous les médicaments conformément à la prescription de votre médecin. Si vous avez besoin d'aide supplémentaire pour bien suivre votre traitement, vous devez faire appel à votre médecin.

Médicaments à éviter

Chez toutes les personnes atteintes d'un trouble de la reméthylation, l'utilisation de protoxyde d'azote (N₂O) dans les procédures anesthésiques doit être évitée en raison de son inhibition des enzymes impliquées dans la reméthylation.

Pourquoi mon enfant a-t-il cette maladie ?

Les troubles de la reméthylation 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 reméthylation est dit autosomique récessif, ce qui signifie qu'un défaut génétique est hérité de chaque parent. En d'autres termes, les deux parents sont porteurs du trouble de la reméthylation mais non malades.

Les personnes ayant un gène normal et un gène muté ou „responsable de maladie“ sont dites „porteuses“. Les porteurs vont bien et ne présentent normalement aucun symptôme de la maladie. Lorsque les deux parents sont porteurs, il y a 1 risque sur 4 (25%) à chaque grossesse que le nouveau-né ait la maladie. 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 gènes normaux.

Comment se déroule le processus ?

Le schéma ci-dessous illustre ce fonctionnement :

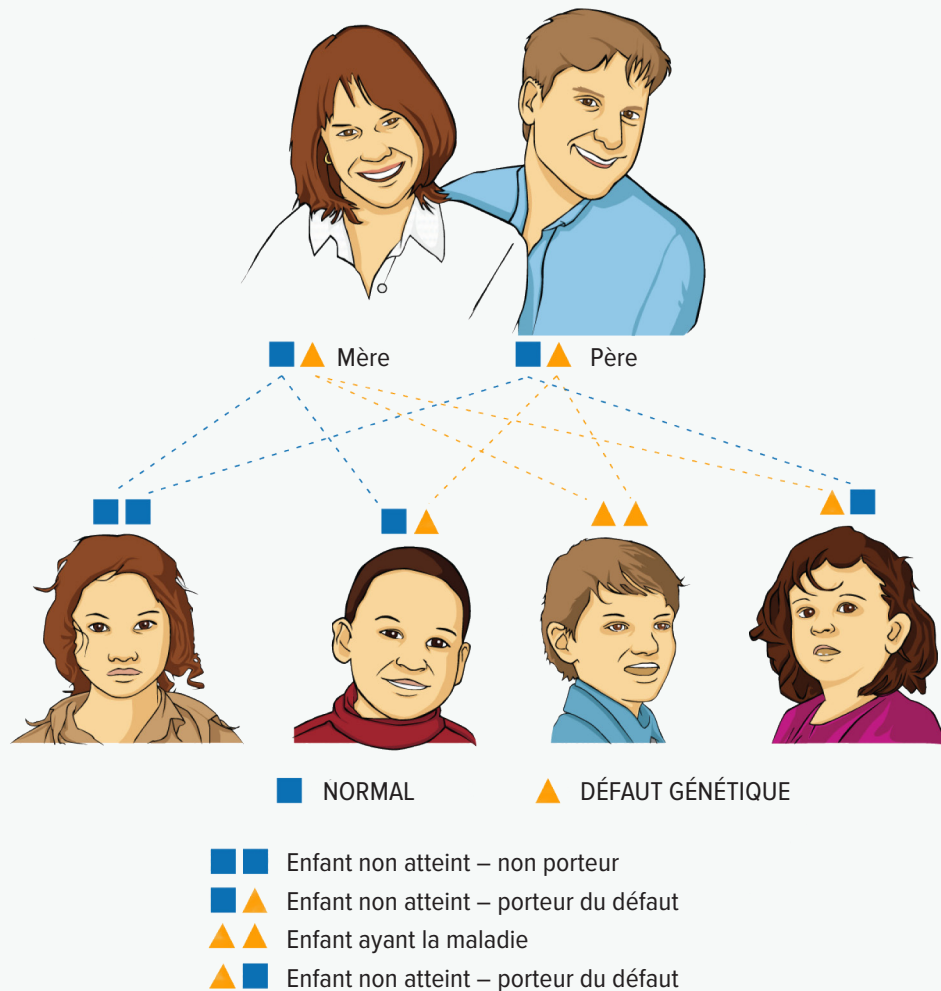


Figura 4. Modo de hereditariedade das deficiências de remetilação.

À la conception, on ne peut pas prédire quel ovule et quel spermatozoïde se rencontreront pour former le bébé. Chaque ovule et chaque spermatozoïde renferment la moitié de l'ensemble des gènes du bébé, c'est-à-dire que chaque ovule porte une copie d'un gène et chaque spermatozoïde porte de même une copie d'un gène. Le fait que la copie du gène soit défectueuse ou normale est le fruit du hasard. Si l'ovule et le spermatozoïde ont tous deux des copies défectueuses, le bébé sera atteint de la maladie.

Quel sera mon avenir/l'avenir de mon enfant ?

Comme décrit précédemment, le type de manifestations des troubles de la reméthylation est très variable. Il s'agit cependant d'une maladie chronique qui requiert un traitement à vie, ainsi qu'une surveillance et des visites chez un médecin spécialiste.

Pour les nouveau-nés diagnostiqués et traités peu après leur naissance, le pronostic à long terme est généralement plus favorable. Un bon contrôle métabolique constant offre les meilleures chances d'éviter des complications. Cependant, dans les formes sévères de ces troubles, même en présence d'un bon contrôle métabolique, la maladie peut ne pas s'améliorer, ou même progresser.

Chez certaines personnes, la maladie n'est diagnostiquée que tardivement dans l'enfance ou au début de l'âge adulte ; des problèmes peuvent alors être déjà établis. Cependant, le traitement est tout aussi important chez ces personnes afin d'empêcher l'aggravation des symptômes déjà présents et la survenue d'autres complications, et d'améliorer la qualité de vie.

Votre médecin pourra vous mettre en relation avec d'autres familles affectées par cette maladie si vous le souhaitez.

Grossesse

Il est recommandé à toutes les femmes atteintes de troubles de la reméthylation ayant des relations sexuelles de se protéger correctement en utilisant une contraception adaptée. Si possible, toutes les grossesses doivent être planifiées et des précautions prises avant la conception, en concertation avec votre spécialiste.

Les femmes sous contraceptif oral doivent consulter leur médecin en cas de diagnostic de troubles de la reméthylation, dans la mesure où le risque accru de thrombose dû à la maladie peut être augmenté par la prise de contraceptifs.

Voyages

Il est prudent de prendre des précautions raisonnables si vous envisagez un voyage prolongé ou un déplacement à l'étranger. Il est également sage de vérifier que votre lieu de destination dispose d'infrastructures médicales adaptées pour le cas où vous tomberiez malade pendant votre voyage. Il est absolument indispensable de poursuivre votre traitement pendant votre voyage, et de veiller à disposer des réserves adéquates pour la durée de votre absence.

Si vous prévoyez d'effectuer un trajet de type long courrier, vous devez en discuter avec votre médecin car des précautions supplémentaires peuvent être requises pour prévenir le risque de thrombose - notamment veiller à beaucoup s'hydrater pendant le voyage, mettre des bas de contention (disponibles en pharmacie), se déplacer et éviter toute prise de produits sédatifs (comme les somnifères ou l'alcool).

Vous devrez disposer d'informations concernant la nature de votre maladie, dans la mesure où les troubles de la reméthylation constituent un groupe d'affections rares que de nombreux médecins n'auront pas rencontré 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

Cofacteur : composé naturellement présent dans l'organisme (vitamine), nécessaire au bon fonctionnement d'une enzyme

Intramusculaire : dans le muscle

Voie orale : par la bouche

Pédiatre : médecin spécifiquement formé dans les soins des enfants

Méthionine : acide aminé converti en homocystéine dans le corps

Homocystéine : acide aminé dont le taux est élevé dans les troubles de la reméthylation

Acide méthylmalonique (AMM) : produit des mitochondries qui doit être éliminé, élevé dans les troubles de la reméthylation combinés comme le défaut cblC

„Bon contrôle métabolique“ : lorsque les taux d'homocystéine, de méthionine et éventuellement d'AMM sont maintenus dans l'intervalle voulu de manière à minimiser les complications

Notes



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

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

www.orpha.net

Si vous avez des questions concernant votre traitement ou tout autre aspect de votre maladie, 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 :

Para más información: http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm.

E-HOD souhaite remercier tout particulièrement le réseau Eurowilson pour avoir gracieusement prêté les illustrations utilisées dans cette brochure, ainsi que Jane Gick et le Dr. Sufin Yap pour leur contribution au texte original.