



HAL
open science

L'hyperméthioninémie par déficit en méthionine-adénosyl-transférase hépatique

Silvyane Aatef Vinay

► **To cite this version:**

Silvyane Aatef Vinay. L'hyperméthioninémie par déficit en méthionine-adénosyl-transférase hépatique. Sciences pharmaceutiques. 1994. dumas-01971986

HAL Id: dumas-01971986

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01971986>

Submitted on 7 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

M. Roussel

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994

N° D'ORDRE : *7010*

TITRE DE LA THESE

**L'HYPERMÉTHIONINÉMIE
PAR DÉFICIT EN
MÉTHIONINE-ADÉNOSYL-TRANSFÉRASE HÉPATIQUE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mme. : AATEF née VINAY Silvyane

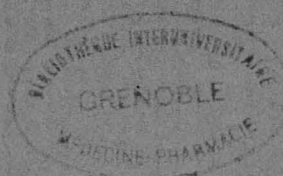
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 mars 1994

Devant Mme le Professeur A.M ROUSSEL, Président du Jury

et

- M. C. BOUJET *Docteur Es Sciences Pharmaceutiques*
- M. A. JOANNARD *Docteur en Médecine*



U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994

N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

**L'HYPERMÉTHIONINÉMIE
PAR DÉFICIT EN
MÉTHIONINE-ADÉNOSYL-TRANSFÉrase HÉPATIQUE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mme. : AATEF née VINAY Silvyane

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 mars 1994

Devant Mme le Professeur A.M ROUSSEL, Président du Jury

et

M. C. BOUJET

M. A. JOANNARD



115 013304 3

A Moustapha

A notre fils Sofiane

A ma famille

A mes Amis

A notre Président de Thèse

Madame le Professeur **ROUSSEL**,

Vous avez bien voulu accepter la présidence de notre Jury de thèse
acceptez toute notre gratitude.

A notre Maître de Thèse

Monsieur **C. BOUJET** Docteur es Sciences Pharmaceutiques
qui a bien voulu nous confier ce travail et nous a conseillé au cours
de son cheminement. C'est votre disponibilité permanente, quand
nous venions vous interrompre dans votre travail qui nous a le plus
touché.

Veillez accepter nos sincères et respectueux sentiments.

A Monsieur A. JOANNARD Docteur en Médecine

Pour avoir accepté de faire partie du Jury.

Pendant les 4 mois passés dans votre service, nous avons su
apprécier votre grand sens clinique et la bienveillance que
vous avez toujours montré à notre égard.

Veillez accepter nos remerciements

Je tiens à remercier vivement

*Ahmed MENAOUAR, Abdelghani ATIF
et Samia MEBARKI*

*qui ont assuré avec beaucoup de gentillesse
la frappe et la mise en forme de ce travail*

DICTIONNAIRE DES ABRÉVIATIONS EMPLOYÉES

A-a:	acide aminé
Ac:	acide
A.D.Nc:	A.D.N codant
A.G.V:	acide gras volatil
Ala:	Alanine
Asn:	Asparagine
Asp:	acide aspartique
A.T.P:	Adénosyl triphosphate
Bactério: :	Bactériologie
Bioch:	Biochimie
B.S.A:	N-Obis-triméthylsilyl-acétamide
B.S.T.F.A:	Bis-triméthylsilyl-trifluoroacétamide
C. céto:	Corps cétoniques
C.P.G:	Chromatographie en phase gazeuse
C.P.K:	Créatinine phosphokinase
C. réduc:	Corps réducteurs
Cyto:	Cytologie
E. coli:	Escherichia coli
E.E.G:	Électroencéphalogramme
E.I.M:	Erreurs innées du métabolisme
Enf:	Enfant
Enzymo:	Enzymologie
Gln:	Glutamine
glu:	acide glutamique
gly:	Glycine
G.S.H:	Glutathion sous forme réduite
G.S.S.G:	Glutathion sous forme oxydée
Hémato:	Hématologie
H.M:	hyperméthioninémie
Ile:	Isoleucine
L.D.H:	Lactate déshydrogénase
Leu:	Leucine
L.C.R:	Liquide céphalo-rachidien
Lys:	Lysine
M.A.T:	Méthionine-adénosyl-transférase
Met:	Méthionine

N.né:	Nouveau-né
P:	Page
P.Al:	Phosphatase alcaline
Parasito:	Parasitologie
Phe:	Phénylalanine
pHi:	pH isoélectrique
Pi:	Phosphate inorganique
PP:	Diphosphate inorganique
prot:	Protéine
R.E.L:	Réticulum endoplasmique lisse
R.E.R:	Réticulum endoplasmique rugueux
S.A.M:	S-adénosyl-méthionine
S.A.H:	S-adénosyl-homocystéine
S.M:	Spectrométrie de masse
T.:	Test
T.G.O:	Glutamate oxaloacétate transaminase
T.G.P:	Glutamate pyruvate transaminase
Thr:	Thréonine
T.M.S:	Triméthylsilyl
Transa:	Transaminase
Trp:	Tryptophane
Val:	Valine
viro:	Virologie

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'hyperméthioninémie par déficit en Méthionine-Adénosyl-Transférase (M.A.T.) hépatique est très rare: 6 cas seulement sont publiés dans la littérature. Elle se transmet, comme la plupart des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, sur le mode autosomique récessif.

La symptomatologie clinique de ce déficit est pauvre: ni signes neurologiques, ni signes fonctionnels sont présents. Seuls des troubles gastro-intestinaux (35, 36), en période néonatale, sont rapportés chez l'un des patients, ainsi qu'une odeur particulière de chou bouilli des urines. Cette odeur est retrouvée seulement chez un autre patient (26, 6).

Par contre, elle se caractérise biologiquement par la présence de taux anormalement élevés de méthionine dans le sang et l'urine, ainsi que de marqueurs inhabituels tels le méthionine sulfoxyde et l'acide 4-méthylthio-2-oxo-butyrique et par une activité réduite en M.A.T. hépatique.

Nous nous proposons, ici, d'exposer un nouveau cas d'hyperméthioninémie, dépisté à Grenoble. Puis à la lumière des données de la littérature sur la casuistique et sur les récentes avancées métaboliques, nous présenterons les recherches biologiques effectuées au Laboratoire de Biochimie des Maladies Métaboliques, pour classer ce cas clinique et étudier les possibilités éventuelles de traitement.

CHAPITRE I

CAS CLINIQUE

I- CAS CLINIQUE

A) SYMPTÔMES CLINIQUES

Cécile T... consulte pour la première fois à l'hôpital, en mai 1989, pour un retard scolaire. Elle est très lente dans ses activités scolaires et dans ses jeux. Elle a alors 14 ans et elle est en classe de sixième. Elle a des difficultés à l'oral et en mathématiques. Elle a un défaut de mémorisation et de concentration. Elle ne prend aucune initiative. Cécile présente un problème psychologique et des problèmes relationnels avec son père adoptif ainsi qu'avec ses demi-frères et demi-soeurs. A l'école, elle est mal intégrée, Cécile est perçue comme différente des autres enfants.

🍏 Anamnèse:

Elle est née le 11 janvier 1975, de parents consanguins (consanguinité parentale de 1/4), après une grossesse normale et un accouchement eutocique. Son poids est de 2740 g pour une taille de 47 cm et un périmètre crânien de 34 cm. Son score ^{d'APGAR} est de 7.10 et elle pousse son premier cri une minute après la naissance. Elle doit être réanimée, aspirée, oxygénée et une perfusion de sérum bicarbonaté et glucosé lui est administrée pendant 5 minutes.

Au huitième jour de vie, elle est en bonne santé.

Son évolution et son développement staturo-pondéral sont corrects; sont mentionnés quelques petits troubles psychiques et affectifs. L'examen psychomoteur est normal jusqu'à l'âge de 9 mois.

Cependant, ce n'est qu'à 18 mois, qu'elle fait ses premiers pas, seule: elle a donc, déjà un certain retard psychomoteur (Normale 11 à 14 mois), qui se confirme par la suite.

En effet, au 24 ème mois de vie, Cécile n'associe pas deux mots et présente des troubles de langage.

A 3 ans, les mêmes troubles sont retrouvés, avec un langage insuffisant.

A 5 ans, ces troubles persistent avec un déficit auditif. Elle suit alors une rééducation orthophonique, mais elle doit redoubler la classe de maternelle.

A 6 ans, à cause de son niveau global insuffisant pour une scolarité primaire, sa scolarité est aménagée en classe de perfectionnement, puis elle est orientée en Section d'Éducation Spécialisée. Elle retourne en classe normale au CM1.

Au cours de sa 10 ème année, elle présente des anomalies dentaires et auditives et une légère myopie à 9/10 ème des deux yeux, sans autre anomalie du cristallin. Son langage s'est quelque peu normalisé à la suite des cours d'orthophonie.

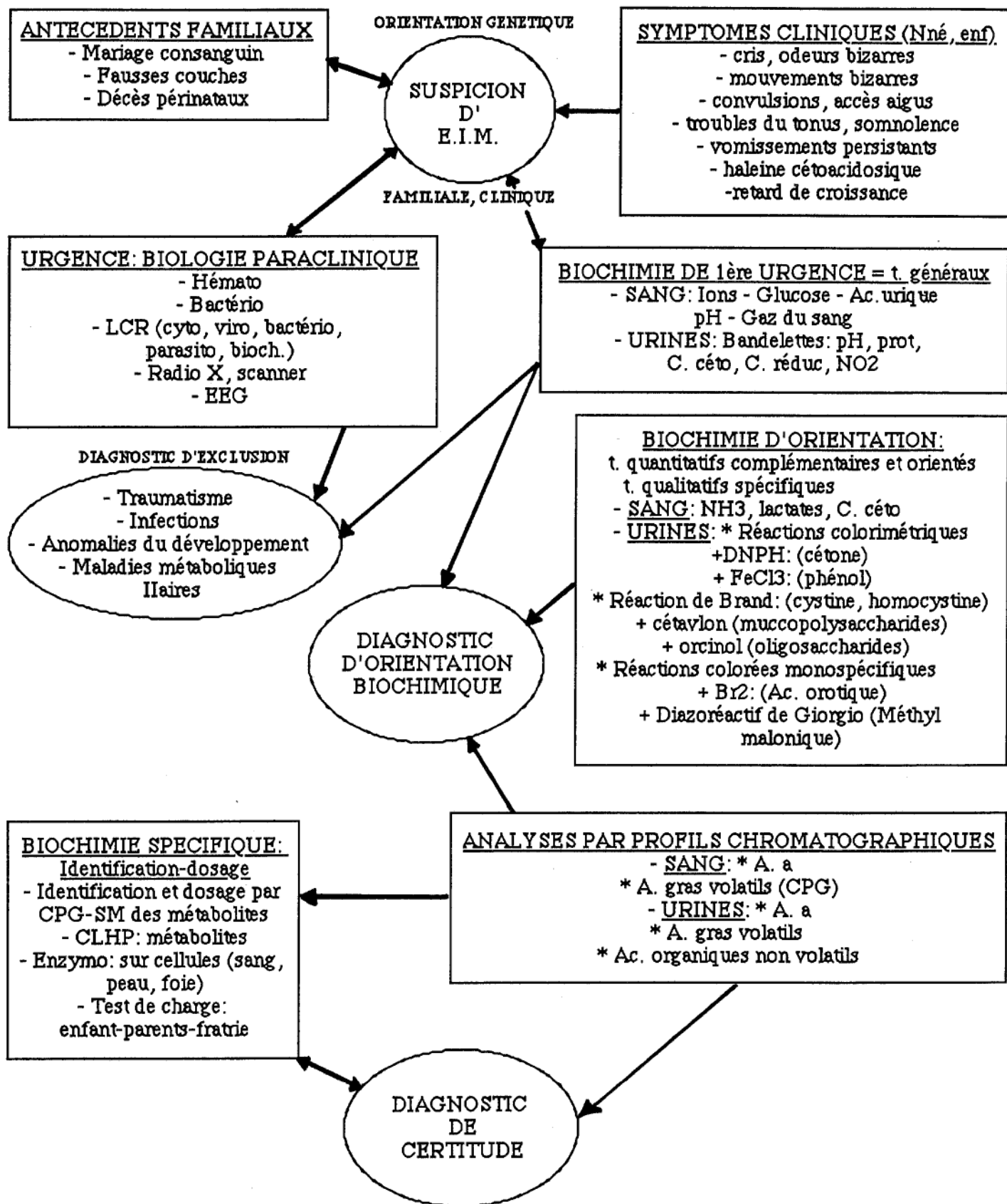


TABLEAU I:

**PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC D'UNE ERREUR
INNEE DU METABOLISME CHEZ L'ENFANT**

* NB: Protocole de la réaction de Brand voir annexe du chapitre I
Légende: voir dictionnaire des abréviations.

A l'âge de 12 ans, il y a une amélioration de l'audition et du langage, mais une accentuation de la myopie. Sa puberté est achevée depuis l'âge de 11 ans. Sur le plan relationnel, l'enfant est inhibée, bloquée.

A 14 ans, lors de sa première visite à l'hôpital, Cécile a un développement staturo-pondéral normal: elle mesure 1,56 mètre et pèse 47,5 kg. Elle ne présente pas de signe de déficit neurologique systématique. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, elle n'a pas de signes de Babinski. Elle a une dysmorphie faciale modérée.

Comme autres antécédents personnels, à l'âge d'1 an, Cécile a eu un impétigo péribuccal et une rhino-pharyngite. En 1980, à 5 ans, elle a contracté la rubéole et la varicelle.

B) ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Pour Cécile comme pour les trois autres enfants de la fratrie, les grossesses se sont déroulées normalement. Ni fausse-couche, ni décès périnatal ne sont signalés.

Les autres enfants, 2 demi-soeurs et 1 demi-frère sont nés respectivement en 1978, 1981 et 1987. Ils sont tous en bonne santé.

Au total donc, sont à retenir chez Cécile:

- des troubles du comportement et des troubles relationnels,
- une déficience mentale moyenne en relation avec son retard scolaire,
- une surdité de transmission et une légère myopie sans autre anomalie du cristallin.

C) LA BIOLOGIE

Devant ces signes cliniques peu évocateurs et surtout peu spécifiques, un bilan métabolique à visée diagnostique est demandé.

Comme dans la majorité des cas de maladies métaboliques, les investigations vont aller du plus simple au plus compliqué, en utilisant d'abord des méthodes spectrophotométriques puis des méthodes chromatographiques comme le montre le protocole résumé dans le tableau I p.8.

C'est l'analyse des acides aminés par chromatographie liquide d'échange d'ions qui, la première, attire notre attention, alors que le test de Brand est négatif. On retrouve en effet, une hyperméthioninémie à 1137 $\mu\text{mol/l}$ sans homocystinémie. Par ailleurs, un métabolite anormal est aussi mis en évidence, en épaulement devant le pic de



la thréonine: son temps de rétention pourrait correspondre à celui du méthionine sulfoxyde ou de la méthionine sulfone. L'interprétation d'un tel chromatogramme nous oblige à revoir la littérature des hyperméthioninémies.

ANNEXE

● Protocole de la réaction de Brand (12)

Cette réaction avec le nitroprussiate de sodium en milieu cyanuré, met en évidence le groupement thiol, élément de structure de la cystéine et de l'homocystéine; et non de la méthionine, autre acide aminé soufré, qui possède un thiométhyle (-S-CH₃). La positivité de la réaction est une coloration rouge betterave. L'ajout de cyanure permet de réduire la cystine en cystéine et l'homocystine en homocystéine, il prévient ainsi leur oxydation. Le cyanure peut être substitué par un autre réducteur: le borohydrure de sodium moins dangereux. Avec ces réactifs, il existe une grande possibilité de faux positifs en présence de disulfures, des corps cétoniques et de certains principes actifs à groupement thiol (exemple: la 6-azauridine N acétylcystéine, la thiopronine ACADIONE[®] et la D-penicillamine TROLOVOL[®], ces deux derniers sont utilisés en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde). La réaction est peu sensible, l'excrétion normale de cystine par un sujet sain est indétectable par cette réaction.

Pour réduire le nombre de faux positifs, SPAETH et BARBER (57) utilisent un réactif au nitroprussiate modifié, spécifique à l'homocystéine: l'ajout d'ions argent diamine réduit rapidement l'homocystine de façon spécifique, alors que la cystine ne l'est pas. L'addition terminale de cyanure complexe les ions argent; ainsi l'homocystéine réagit immédiatement avec le nitroprussiate de sodium, l'excès de cyanure réduit ensuite la cystine et la réaction de Brand normale se poursuit. Cette astuce permet une meilleure sensibilité de la réaction pour l'homocystéine.

MUDD (57) signale un cas de faux négatif, avec le réactif nitroprussiate cyanuré, chez un patient traité par pyridoxine (B6): (vitamine B6: BECILAN[®], PYRIDOXINE[®], VITAMINE B6[®]).

La réaction de Brand permet donc de révéler la cystinurie ou l'homocystinurie.

CHAPITRE II

LES HYPERMÉTHIONINÉMIES

II: LES HYPERMÉTHIONINÉMIES

A) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le terme d'hyperméthioninémie désigne une anomalie biochimique non une maladie spécifique. Les causes du trouble du métabolisme de la méthionine sont variées; Le plus souvent elles sont liées à un déficit enzymatique définitif ou transitoire. Mais la présence d'hyperméthioninémie ou d'hyperméthioninurie est l'un des signes biologiques existant au cours des circonstances citées dans le tableau suivant (Tableau II) (57).

PRÉSENCE D'HYPERMÉTHIONINÉMIE (OU -URIE) (H.M)
-1- D-méthioninurie due à l'ingestion de D-L méthionine
-2- Administration de triacétate de 6-azauridine
-3- Maladie hépatique généralisée grave
-4- Hyperméthioninémie transitoire du nourrisson
-5- H.M associée à une tyrosinémie héréditaire
-6- Déficit en cystathionine- β -synthase
-7- Hyperméthioninémies "isolées"
a) par déficit en méthionine-adénosyl-transférase
b) persistante ou spécifique associée à une myopathie
c) persistante ou spécifique non associée à une myopathie

Tableau II: Diagnostic différentiel des Hyperméthioninémies

Abordons maintenant l'étude bibliographique de chacune de ces circonstances.

-1- D-méthioninurie due à l'ingestion de D-L méthionine

La présence de méthionine en quantité importante, dans les urines d'un enfant sain prématuré a été détectée au cours d'un dépistage de masse à la recherche d'aminocidopathie. Les investigations de M.L. EFRON et coll. (18) ont montré que la méthionine excrétée, l'était seulement quand l'enfant était alimenté avec des formules enrichies en D-L méthionine. Les recherches biologiques ont prouvé, que seule la forme D-méthionine était présente dans les urines. La forme L physiologique est quasi complètement réabsorbée au niveau du tubule rénal et le transport de l'énanthiomère D est moins efficace. Il en est de même au niveau intestinal, la forme L inhibe partiellement le

transport actif de la D-méthionine. La forme D non absorbée est dégradée par la flore bactérienne, en méthionine sulfoxyde et en acide α -hydroxybutyrique, apparaissant alors dans les selles et les urines. La D-méthioninurie de ce patient, n'est pas endogène, mais d'origine alimentaire; Elle est la conséquence d'un transport rénal inefficace pour les D-aminoacides.

-2- Administration de triacétate de 6-azauridine (57)

L'étude de 7 patients traités par le triacétate de 6-azauridine, pour sclérose systémique progressive, a été faite par M. SLAVIK et coll. (71). Ils observent l'apparition dans le sérum des patients de β -alanine et d'homocystine et l'élévation des taux de méthionine, de thréonine et d'histidine. Au niveau urinaire, l'excrétion de β -alanine, de β -aminoisobutyrate et d'homocystine est accrue.

La β -alanine et le β -aminoisobutyrate sont des intermédiaires de la dégradation de l'uracile et de la thymine. Chacun de ces acides aminés est normalement métabolisé en l'aldéhyde correspondant par une transaminase, phosphate de pyridoxal (B6) dépendante. L'apparition d'homocystine et l'augmentation de méthionine miment les changements observés lors d'homocystinurie innée, suggérant un blocage de l'enzyme B6 dépendante, la cystathionine- β -synthase. La thréonine, acide aminé essentiel, est dégradée par deux enzymes B6 dépendantes: la thréonine-déhydrase et l'acide hydroxyaminoaldolase. Une élévation de la concentration en thréonine peut s'expliquer par une inhibition de sa dégradation. La même remarque est faite pour l'histidine, son catabolisme est aussi sous la dépendance du phosphate de pyridoxal. Toutes ces voies cataboliques ont un point commun, le phosphate pyridoxal. Le triacétate de 6-azauridine ou un de ses métabolites agirait comme inhibiteur du phosphate de pyridoxal.

-3- Maladie hépatique généralisée grave (8)

Le foie est le lieu principal de la métabolisation des acides aminés. Il permet le maintien à la normale, des taux d'acides aminés libres plasmatiques. Beaucoup d'études ont été faites sur le profil des acides aminés plasmatiques au cours d'insuffisance hépatique, notamment lors d'encéphalopathies hépatiques.

Après avoir étudié 18 patients atteints d'encéphalopathie hépatique, (d'étiologies différentes: soit une maladie hépatique chronique, soit une nécrose hépatique aiguë), HM.ROSEN et coll. (67) apportent les résultats suivants:

- lors de maladies hépatiques chroniques, les acides aminés ramifiés sont diminués au niveau plasmatique. La phénylalanine, la méthionine sont fortement augmentés, le tryptophane est lui plus légèrement augmenté.

- lors de nécroses hépatiques aiguës, le profil est légèrement différent. Les acides aminés ramifiés sont à concentration normale et la phénylalanine, le tryptophane et la méthionine sont présents à concentration très élevée. Les courbes suivantes ont été établies à partir des résultats.

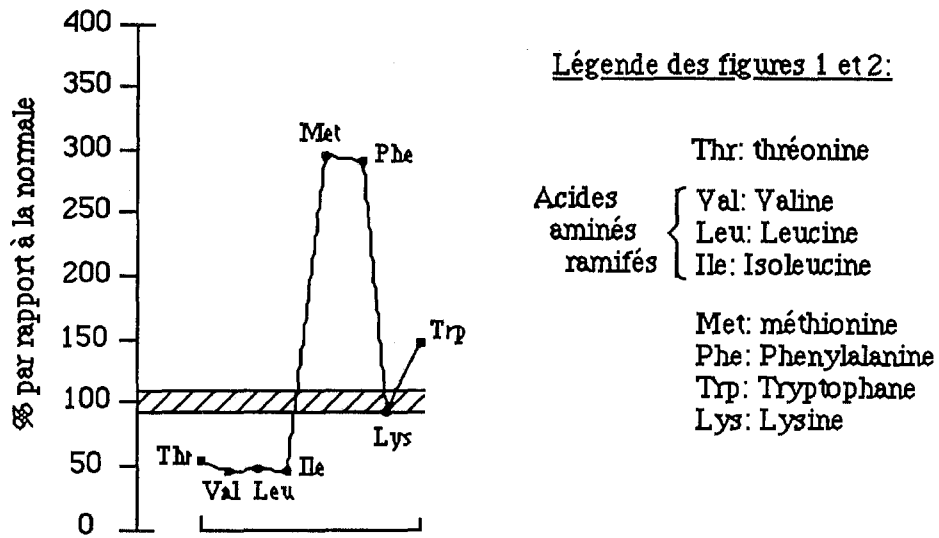


Figure 1: PROFIL DES ACIDES AMINÉS ESSENTIELS
LORS DE MALADIES HÉPATIQUES CHRONIQUES
Moyenne des résultats de 13 patients

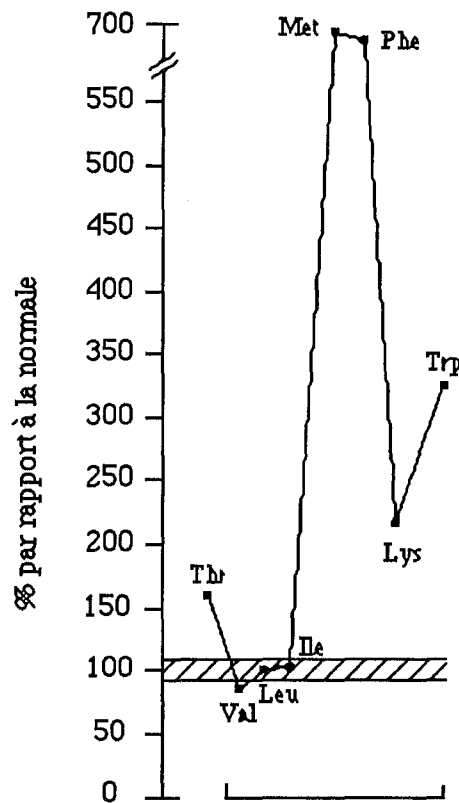


Figure 2: PROFIL DES ACIDES AMINÉS ESSENTIELS
LORS DE NÉCROSE HÉPATIQUE AIGUË
Moyenne des résultats de 5 patients

Dans l'étude de B. DELAFOSSE et coll. (15), les taux plasmatiques de différents acides aminés ont été surveillés au cours d'hépatites virales graves (9 cas) et d'une hépatite d'origine toxique. Toutes ces hépatites ont entraîné des manifestations encéphaliques. 7 des patients ont atteint des stades comateux très avancés. L'état de nécrose hépatique est toujours très avancé. Des résultats identiques à l'étude de H.M. ROSEN (67) sont obtenus pour la phénylalanine, la méthionine, le tryptophane et les acides aminés ramifiés. Ils n'observent une augmentation des acides aminés restants, que lors de comas avancés.

Toutes ces recherches ont permis la mise en place d'une relation mathématique liant l'équilibre des acides aminés plasmatiques à la présence d'encéphalopathie hépatique. Cette expression est le rapport molaire plasmatique des acides aminés aliphatiques à chaîne ramifiée aux acides aromatiques: phénylalanine et tyrosine [soit $(\text{Val} + \text{Ile} + \text{Leu}) / (\text{Phe} + \text{Tyr})$]. Ce rapport est de 3 à 3,5 chez le sujet sain, il devient inférieur à 1 ou 1,5 lors d'encéphalopathies hépatiques (23, 15). Grâce à ce rapport des études sur l'apport quantifié des acides aminés, par perfusion, ont été faites (24, 23).

Il est difficile de savoir si l'encéphalopathie hépatique est à l'origine des désordres métaboliques des acides aminés ou inversement. Il a été constaté un changement des taux d'acides aminés, dû à une compétition au niveau des transports membranaires cérébraux, pouvant être ainsi à l'origine de l'altération du profil des neurotransmetteurs. Ces taux élevés d'acides aminés sont probablement liés, à un état catabolique hépatique important.

Une relation entre hyperméthioninémie et insuffisance cellulaire hépatique est établie, mais son mécanisme reste encore très obscur. Cette constatation est confirmée dans l'article de T.L. PERRY et coll. (65). 3 enfants, d'une même famille, sont morts au cours des trois premiers mois de vie, à la suite d'une pathologie caractérisée par une irritabilité, une somnolence progressive et finalement une tendance à l'hémorragie et à l'hypoglycémie. A l'autopsie chacun des enfants présente une cirrhose hépatique, une dilatation rénale tubulaire et une hypertrophie des îlots pancréatiques. Seul le troisième enfant a eu des examens biologiques, ayant révélé une aminoacidurie généralisée et une élévation très marquée de la méthionine dans le sérum et les urines. Le méthionine sulfoxyde, la tyrosine, l'ornithine, la lysine et la citrulline sont excrétés, en quantité importante dans l'urine, aussi. Les auteurs pensent, que l'élévation de la méthionine au niveau cérébral et sérique est secondaire à la destruction du parenchyme hépatique et à un désordre enzymatique généralisé.

R.G. MENY et coll. (54) décrivent dans leur article, le cas d'un enfant atteint d'hépatite et d'hyperméthioninémie. L'hyperméthioninémie par déficience en M.A.T. est

écartée; elle est due à la trilogie de la prématurité, de l'hépatite et de la nourriture riche en protéines et en méthionine. Cet article soulève toute l'importance d'un bon diagnostic.

-4- Hyperméthioninémie transitoire du nourrisson (35, 8)

Les causes les plus fréquentes de ce type d'hyperméthioninémie sont des erreurs diététiques (alimentation trop riche en protéines) et/ou la prématurité.

Les équipes de H. PRZYREMBEL et coll. (66) et de G.E. GAULL et coll. (29) ont étudié, chez divers groupes de prématurés, l'incidence d'apports protéiques variés, sur leurs aminoacidogrammes. H. PRZYREMBEL et coll. (66) ont observé une corrélation positive entre la prise de protéine et l'excrétion urinaire des acides aminés suivant: la proline, citrulline, α -amino- γ -butyrate, valine, homocitrulline, cystathionine, leucine, méthionine, tyrosine, phénylalanine, ornithine, lysine, histidine et 3-méthylhistidine. Dans cette étude, il y a une augmentation significative de la concentration plasmatique en acide glutamique, en tyrosine, en phénylalanine, en ornithine, en lysine et en arginine. Le fait que la méthioninémie soit proche de la normale, est expliqué par une prise en protéine faible par rapport à d'autres observations (apport maximal dans l'étude, de 5 g de protéine/kg de poids corporel, or la ration protéique journalière optimale se situe à 4 g/kg).

G.E. GAULL et coll. (29) ont fait varier l'apport protéique en quantité et en qualité. Ils observent des variations dans la concentration des acides aminés plasmatiques et urinaires en fonction des apports protéiques. Et ils expliquent ces résultats en disant que, les capacités de synthèse protéique ou de dégradation sont dépassées. Une des caractéristiques des enfants prématurés est l'immaturité fonctionnelle, due à un développement biochimique incomplet. Au niveau hépatique et cérébral, la voie de transsulfuration est incomplète chez le fœtus. Chez les enfants nés avant terme, la cystéine est un acide aminé essentiel. Les mêmes conclusions sont faites par S.I. GOODMAN et coll. (33) et R.G. MENY et coll. (54), à propos de deux cas cliniques d'hyperméthioninémie transitoire. Chez ces enfants, les troubles biologiques régressent au bout de 3 à 4 semaines de régime, avec un apport protéique de 3 à 4 g/kg par jour. L'hypothèse, que l'hyperméthioninémie dans ces cas est associée à une immaturité enzymatique n'a jamais réellement été prouvée (57). L'explication de cette hyperméthioninémie est toujours très complexe.

-5- Hyperméthioninémie associée à une tyrosinémie héréditaire

(35, 50, 62, 47)

La tyrosinémie héréditaire de type I est un désordre du métabolisme de la tyrosine, par déficit enzymatique de fumaryl-acétoacétate hydrolase (dernière enzyme du catabolisme de la tyrosine). Cette maladie est transmise sur le mode autosomique récessif.

a) Les manifestations cliniques

La tyrosinémie associe une cirrhose hépatique à début précoce, un dysfonctionnement tubulaire rénal et un rachitisme hypophosphatémique vitaminorésistant. Deux tableaux cliniques peuvent se présenter, une forme aiguë d'évolution fatale et une forme chronique de progression plus lente. La forme aiguë se manifeste entre la 2^{ème} et la 6^{ème} semaine de vie, par une association de différents symptômes: des troubles digestifs avec ballonnement abdominal, des hémorragies diffuses, des signes généraux (fièvre, irritabilité, somnolence) et une odeur particulière de chou bouilli. L'évolution de cette forme fulminante est rapide et fatale.

La forme chronique débute entre le 3^{ème} et le 7^{ème} mois de vie, par une irritabilité, des troubles digestifs, un syndrome hémorragique et une odeur particulière. Les malades présentent une hépatomégalie liée souvent à une splénomégalie et des signes de rachitisme. Grâce au traitement (régime pauvre en méthionine, en phénylalanine et en tyrosine), il y a amélioration de la maladie malgré la persistance de la tubulopathie. Mais des complications hépatiques sont souvent fatales.

b) La biologie

Une hypertyrosinémie, une hyperphénylalaninémie et une hyperméthioninémie sont présentes. La précocité et l'intensité de l'hyperméthioninémie est un critère d'évaluation de la gravité de la maladie, c'est au stade terminal de la maladie que la méthioninémie est très élevée. On observe aussi une hyperaminoacidurie globale, une élévation de l' α -foeto-protéine et des transaminases hépatiques. Il y a, abaissement des cofacteurs du complexe prothrombinique, une hypoglycémie et une diminution de la céruloplasmine sanguine. Parfois, les phosphatases alcalines sont augmentées.

-6- Le déficit en cystathionine β synthase: l'homocystinurie (57, 35, 8)

L'homocystinurie est cosmopolite. Elle est la maladie la mieux connue parmi les troubles du métabolisme des acides aminés soufrés. La fréquence de cette maladie est de 1/335 000 naissances. Cette fréquence est augmentée, si des dépistages

sélectifs sont effectués parmi les attardés mentaux et parmi les personnes atteintes de luxation du cristallin non traumatique. Il est possible, que les résultats obtenus à partir des dépistages de masse soient sous-estimés, car l'hyperméthioninémie peut ne pas être présente au cours des premiers jours de vie, lorsque les prélèvements sanguins sont pratiqués dans les maternités. L'homocystinurie est après la phénylcétonurie la plus fréquente des encéphalopathies par trouble du métabolisme des acides aminés.

a) Les manifestations cliniques

Ces manifestations cliniques sont visibles chez les grands-enfants ou les adultes, à un stade très évolué de la maladie. A ce stade, ces manifestations graves sont malheureusement le plus souvent irréversibles. Quatre systèmes organiques sont majoritairement impliqués chez les patients déficients en cystathionine- β -synthase: les yeux, le squelette, le système nerveux central et le système vasculaire. D'autres organes sont impliqués: le foie, les cheveux et la peau. Ces individus n'ont souvent aucune anomalie à la naissance, ces anomalies apparaissent progressivement dès l'enfance ou l'adolescence. Les anomalies cliniques, les plus fréquentes sont:

- au niveau oculaire: la luxation du cristallin, la myopie.

- au niveau squelettique: l'ostéoporose, l'élongation anormale des os longs ...

- au niveau du système nerveux central: un retard mental et des troubles psychiatriques.

- au niveau vasculaire: les flushs malaires et les occlusions vasculaires (elles représentent la gravité de la maladie, car il y a un grand risque de thromboses artérielles ou veineuses dans tous les territoires).

Certains individus sont affligés par beaucoup de complications majeures alors que d'autres n'auront que des complications cliniques non perceptibles.

b) La biologie

Par déficit en cystathionine- β -synthase, l'homocystéine, non transformée en cystathionine (voir le métabolisme chapitre III), est oxydée en grande partie en homocystine qui apparaît alors dans le sang et les urines. La réaction de Brand se positive (cf. Annexe chapitre I). La méthionine s'accumule dans le sang (à la suite de l'augmentation secondaire de la reméthylation de l'homocystéine). L'hyperméthioninémie est souvent modérée et inconstante; Elle n'est pas toujours un moyen de diagnostic de la maladie. Il existe une grande variation dans les taux d'excrétion d'homocystine (de l'ordre de 10 mg/24 heures chez certains à 300 mg/24 heures chez d'autres (27)). La

méthioninurie peut être normale ou augmentée. Les mêmes constatations sont faites au niveau sanguin.

Les excréctions urinaires de cystine et de sulfates sont diminuées. De nouveaux composés apparaissent dans les urines, ce sont des composés dérivés de l'homocystéine et de la méthionine. Les dérivés de l'homocystéine sont des produits d'oxydation comme le disulfure mixte (cystéine - homocystéine), l'acide homocystéique et l'acide homocystéine sulfinique, la S-adénosylhomocystéine, le 5 amino-4-imidazole carboxamide-5'-S-homocystéinyl riboside (non retrouvé chez le sujet sous régime appauvri en méthionine) et l'homolanthionine...

A la suite d'un test de charge en méthionine, les patients homocystinuriques ne retrouvent leur taux de base initial en méthionine que 3 jours après le test.

-7- Les hyperméthioninémies "isolées"

La différenciation de ces hyperméthioninémies classées en 3 types, caractérisées par la présence en quantité anormalement élevée de méthionine dans le sang et l'urine, est assez difficile à la seule vue des chromatogrammes auxquels elles donnent naissance.

En effet, seule l'hyperméthioninémie de type I présente une autre anomalie sur le profil des acides aminés: la présence de méthionine sulfoxyde. Mais ce métabolite est lui même élué, dans la plupart des systèmes chromatographiques sous forme d'un épaulement, de temps de rétention très proche de celui du pic de la thréonine. L'interprétation de ces aminogrammes est donc délicate et nécessite une attention particulière.

Le diagnostic différentiel de ces 3 types d'hyperméthioninémies nécessite donc la confrontation d'autres données cliniques et biologiques. C'est pourquoi nous présentons dans le paragraphe suivant une étude plus détaillée de la bibliographie publiée sur ce sujet.

B) LES HYPERMETHIONINÉMIES "ISOLÉES"

Les cas d'hyperméthioninémie décrits dans la littérature, sont classés en trois types selon GAULL (28):

- 🍏 **Type I:** hyperméthioninémie associée à une déficience en M.A.T.
- 🍏 **Type II:** hyperméthioninémie sans déficit en M.A.T. mais associée à une myopathie
- 🍏 **Type III:** hyperméthioninémie sans déficience en M.A.T. et sans myopathie.

Auteur	Dépistage	con-sangi-nité	Grossesse Naissance	Péri-nato-logie	Baisse Qi	Autres troubles	Met. plasma. µmol/l	Met.(O)	4CH3SH2 oxobutyr.	Vit. B9	Odeur	Biolo. Hépat. coag.	M.A.T. hépatique	microscopie électronique	t. de charge en Met.	Régime	Evolution	
GOUT 34 thèse74 Publi77	Garçon N.né Grenoble	⊖	N	Trbles gastr-iques	⊖	⊖	~ 800 5 ème jour		↑		+++	N	32% 8% (autre méthode)	?	aN	+ jusqu'à 3 ans	+	
T Y P E	Fille N. né Ohio 1	⊖	N	N	⊖	⊖	1280 5 mois	↑		X2	⊖	N	8%	aN Memb.Ext. Mito.↑REL	?	+	+	
	Garçon N.né RFA 2	⊖	N	N	⊖	⊖	583 1 mois	↑		?	⊖	N	10%	aN Memb.Ext. Mito.↑REL	?	(+?)	+	
	Publi 1974 1981	Fille N.né Ohio 3	⊖	N	N	⊖	⊖	1020 3 sem.	↑		?	⊖	N	11%	aN ±memb.Ext. Mito.↑REL	?	(+?)	+
		Fille N.né Italie RFA 4	⊖	N	N	⊖	⊖	250 400 2 sem.	↑		?	⊖	N	17%	aN ±memb.Ext. Mito.↑REL	?	(+?)	+
I	GAHL 26;6 Publi87	Homme 31 ans Washington	⊖	N	N	⊖	Insuff. Aorti- -que 716 31 ans	↑	↑	?	++	N	28%; 7% (autre méthode)	aN ±↑REL	?	⊖	+	

II	GAULL 28;32 Publi81	Fille 7 ans 1/2 Yougoslavie	⊖	N	3 E.S.T. (Rh)	⊕ 65%	Myopathie proximale Langage	147 1110 7ans1/2	N	N	X10	⊖	N mais transa↑CPK ↑Ald LDH	N	aN Mito et X ↑REL	?	⊖	?
-----------	----------------------------------	-----------------------------------	---	---	---------------------	----------	--------------------------------	------------------------	---	---	-----	---	----------------------------------	---	-------------------------	---	---	---

TABLEAU III : REVUE DE LA LITTERATURE DES CAS D'HYPERMETHIONINEMIE

Auteur	Dépistage	con-sangui-nité	Grossesse Naissance	Péri-nato-logie	Baisse QI	Autres troubles	Met. plasma. µmol/l	Met.(O)	4CH3SH2 oxobuty.	Vit. B9	Odeur	Biolo. Hépat. coag.	M.A.T. hépatique	microscopie électronique	t. de charge en Met.	Régime	Evolution
JHA-VERI Publi82	Fille 5 mois Orégon	⊖	N Apgar 1; 3	sous alim- enté	⊖	mal traitance brûlures	800			N	⊖	N (TGO↑)	à haut Km: N Kml > N	↑ REL	aN	⊖	+
TSU-CHI-YAMA Publi 1982 Japon	Fille N. né ↑ cous- ines	⊖	N	N	⊖	⊖	228			X5	⊖	N	N	N Infiltrat de graisse	aN . met . cys	+	+
	Fille N.né	⊖	N	N	⊖	⊖	474			X10	⊖	N	N	" N "	aN . met . cys	+	+
	Garçon N.né	⊖	N	N	⊖	⊖	658			X20	⊖	N (TGO, TGP,PA)↑ transitoire	N	" N "	?	+	+
DAY-IDSON 14	Garçon Nné ↑ cousins ↓ Garçon N.né	⊖	?	?	?	⊖	450 à 4S 120 à 6 mois	N	N	N	⊖	?	M.A.T. ds fibro- blastes N	?	?	⊖	?
	Mères (soeurs) Gd père mat	Cas familial d'hyperméthioninémie					110 203	Mode de transmission semble être autosomique dominant							aN ?		

Légende :

- | | | | | |
|---------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1. ⊖ : Négatif | 7. aN: anormal | 12. Biolo. Hépat Coag: Bilan
biologique Hépatique coagulation | 17. ds: dans | 22. Kml: Km intermédiaire |
| 2. N: normal | 8. ?: non connu | 13. N.né: Nouveau-né | 18. sem: semaine | 23. Transa, TGO, TGP, CPK,
LDH, PAI: différentes enzymes. |
| 3. ~: environ | 9. Publi: publication | 14. Trbles: troubles | 19. Mem. ext. mito: Membrane
externe mitochondriale | Voir abréviations p. |
| 4. ↑: augmenté | 10. Met(0): méthionine sulfoxyde | 15. Insuff: insuffisance | 20. EST: exsanguinotransfusion | |
| 5. X: multiplié par | 11. 4 CH3 SH2 oxobuty: 4 methyl
thio 2 oxo butyrate | 16. plasma: plasmatique | 21. Rh: Rhésus | |

TABLEAU III bis: REVUE DE LA LITTÉRATURE DES CAS D'HYPERMETHIONINEMIE

Nous avons résumé la clinique de tous ces cas, dans les tableaux III p. 21 et III bis p. 22. C'est par le biais de dépistage de masse, que la plupart des patients ont été découverts. C'est pourquoi, il nous semble intéressant de faire une remarque sur ce type de dépistage.

Le principe du dépistage de masse est basé sur le fait, que tout individu atteint de maladie métabolique héréditaire porte dans son génome, un gène délétère responsable de l'expression clinique et biologique de la maladie. Dans certaines maladies, cette expression clinico-biologique est très évocatrice dès la naissance (syndrome hépato-cérébro-rénal de Zellweger) ou dans les tous premiers jours de vie: comme dans la galactosémie (enzymopathies aiguës néonatales). Dans d'autres, au contraire, les premiers symptômes apparaissent plus tardivement et, seuls alors, certains marqueurs biologiques sont décelables en période néonatale. C'est dans cette dernière éventualité, que le dépistage de masse peut être utile: exemple: dans le cas de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. L'homocystinurie avait, elle aussi, été recherchée de cette façon, au début de l'établissement des programmes nationaux de dépistage de masse. Mais, par la suite, le programme "homocystinurie" a été abandonné dans bon nombre de pays et il n'est plus systématique et obligatoire en France, maintenant. C'est ainsi que le premier cas français, d'hyperméthioninémie, a cependant été dépisté, à Grenoble.

Abordons maintenant, la description des 3 types d'hyperméthioninémie, l'un après l'autre.

-1- L'hyperméthioninémie de type I

L'hyperméthioninémie associée à un déficit en M.A.T. est très rare, elle a été décrite pour la première fois aux U.S.A. en 1974 par GAULL (30). En 1993, sont recensés 6 cas. Peu de troubles cliniques sont décelés pendant l'enfance, mais ils peuvent se développer plus tardivement. Il est difficile de savoir si ces troubles sont réellement dus à une hyperméthioninémie ou s'ils ont d'autres origines. Aucun lien ne peut être établi entre l'hyperméthioninémie et les différents troubles cliniques observés. Le déficit enzymatique n'est jamais nul, mais rarement supérieur à 20% de l'activité normale. Les activités résiduelles de la M.A.T. dans le foie et dans les tissus périphériques (fibroblastes, érythrocytes, lymphocytes) paraissent se compléter pour produire alors un taux normal d'adénosyl-méthionine.

Nous décrivons ci-dessous les 6 cas cliniques.

GOUT et coll. (34, 35, 36) et FINKELSTEIN et coll. (21) ont étudié le cas de Laurent DEL..., découvert à Grenoble, lors d'un dépistage systématique des amino-acidopathies. Ses parents sont non consanguins. L'enfant est né au terme d'une

grossesse et d'un accouchement normaux. Au 5^{ème} jour de vie une hyperméthioninémie est détectée. Cette hyperméthioninémie est confirmée au 20^{ème} jour de vie, avec une valeur de 1237 $\mu\text{mol/l}$. Les autres acides aminés sanguins sont à taux normaux. L'élimination urinaire de la méthionine est importante, 75 $\mu\text{mol/24h}$, et la cystine est éliminée à l'état de traces. Il y a aussi élimination de l'acide 4-méthylthio-2-oxo-butérique. Au cours de ces deux premiers mois de vie, Laurent présente des troubles digestifs avec diarrhées et vomissements quotidiens. Il a un retard de croissance et une odeur particulière de chou bouilli. L'examen clinique est normal. Son développement psychomoteur est bon. A huit semaines, l'hyperméthioninémie persiste; il est alors pratiqué un test de charge en méthionine. Le tracé obtenu, plaide en faveur d'un blocage sur la voie de métabolisation de la méthionine. A 10 semaines, l'enfant est soumis à un régime pauvre en méthionine, enrichi en cystine, en acide folinique et en vitamine B6. A 32 mois, il est pratiqué une biopsie hépatique. L'observation au microscope optique est normale. Le Pr. FINKELSTEIN à Washington, met en évidence une diminution, nette de l'activité de la M.A.T., mineure de la cystathionine- β -synthase et une augmentation franche de la bétaine-homocystéine-méthyl-transférase. Le régime est poursuivi jusqu'à 36 mois. A 6 ans, Laurent a une croissance et un développement psychomoteur normaux. Seul persiste l'odeur désagréable, lors d'apport de méthionine supérieur à 350 mg/jour. Les études cinétiques de la M.A.T. ont démontré, l'existence possible d'une coopérativité négative pour l'enzyme: il est observé une augmentation du K_m lorsque les concentrations en méthionine et en ATP s'élèvent. La caractéristique de cette enzyme mutante peut expliquer les anomalies cliniques.

Quatre autres patients avec hyperméthioninémie ont été découverts en période néonatale. GAULL et coll. (30, 31) ont fait une étude groupée de ces 4 cas. Les patients (1) et (2) (cf. tableau III p. 21) ont été suivis jusqu'à l'âge de 6 et 5 ans, les (3) et (4) jusqu'à 2 ans environ, à la rédaction de l'article. Les deux filles (1) et (3) sont américaines, le garçon (2) est allemand, et la troisième fille (4) est italienne. L'hyperméthioninémie et l'hyperméthioninurie sont patentes. Elles s'accompagnent de l'augmentation des concentrations en méthionine sulfoxyde, mais aucune anomalie dans la concentration des autres acides aminés sulfurés n'est observée. Chez chacun des enfants, la gestation, la naissance et le développement sont décrits comme normaux. Ils sont les seuls affectés dans leur famille. Les examens physiques et leur croissance générale sont bons jusqu'à cette date. Les tests fonctionnels hépatiques sont normaux. Les activités de la méthionine-adénosyl-transférase sont faibles, comprises entre 7,8 et 17,5 % de la normale. La microscopie électronique hépatique montre une augmentation du réticulum endoplasmique lisse (REL) dans les cellules et une diminution du réticulum endoplasmique rugueux (RER). Il est constaté la présence d'un grand nombre de lysosomes, des petites fissures de la membrane mitochondriale. Les activités de la

M.A.T. dans les tissus extra hépatiques sont normales, ce qui peut expliquer le manque de symptômes chez ces enfants. Il faut noter aussi qu'ils sont encore jeunes, des troubles étant susceptibles d'apparaître plus tardivement.

Le dernier cas décrit par GAHL et coll. (26, 6) est un homme américain, âgé de 31 ans. Il a consulté, à cause d'une odeur bizarre de son haleine, ressemblant à une odeur fétide. Il exhale cette odeur depuis son enfance. Au niveau sanguin, le taux de méthionine est élevé de 25 à 30 fois par rapport à la normale, il y a aussi élévation des produits d'oxydation de la méthionine. La méthioninurie est multipliée par un facteur 5, par rapport aux normes. Les taux des autres acides aminés sont normaux. La naissance et sa croissance sont normales. A 5 ans, à la suite d'une sévère pharyngite, il développe une maladie rhumatismale, avec fièvre, des vertiges et murmure cardiaque, ce dernier est retrouvé à la première visite médicale militaire. A 22 ans, on lui trouve une insuffisance aortique. Il n'a aucune restriction alimentaire et il a remarqué que le chou lui provoque de sévères crampes, alors que le beurre de cacahouètes et le poivre vert lui procurent des aigreurs d'estomac. Il a des éructations à odeurs sulfureuses, lorsqu'il mange des popcorns et le beurre de cacahouètes. Dans ses antécédents personnels, aucune maladie hépatique, aucune transfusion ni allergie ne sont mentionnées. Il ne prend aucun traitement particulier. Ses parents ne sont pas consanguins. Cet homme a une dermatose séborrhéique et un astigmatisme corrigé par le port de lunettes. Une biopsie hépatique a montré une déficience partielle en M.A.T., l'activité est de 28 % par rapport à la normale. Le microscope électronique permet d'observer des gouttelettes de triglycérides et des rosettes de glycogène dispersées dans le cytoplasme des hépatocytes. Il y a une mince dilatation du RER et certaines cellules ont une hypertrophie du REL. Ce patient a deux enfants sains.

Cette observation, montre qu'une déficience partielle en M.A.T. paraît être un désordre métabolique compatible avec une santé normale. L'hyperméthioninémie sans synthèse accrue de S-Adénosyl-Méthionine (S.A.M.) ne semble pas être associée à une toxicité chronique ou à des effets irréversibles.

-2- Hyperméthioninémie de type II

GAULL et coll. (28, 32) ont trouvé un nouveau désordre métabolique chez une fille de 7 ans et 1/2, Serbo-Croate. Sa mère, son père et ses deux sœurs sont sains. Elle est née à terme, sa mère a reçu une immunisation passive pour incompatibilité Rhésus. Au cours de la période néonatale, cette enfant a reçu 3 transfusions sanguines. Elle s'assoit avec de l'aide à l'âge de 9 mois, marche à 22 mois et commence à parler à 2 ans. A 7 ans et 1/2, elle a un QI de 65 % et une déficience mentale. Elle présente un strabisme et une faiblesse musculaire proximale modérée, diffuse et symétrique. Le

dépistage métabolique révèle une forte concentration en méthionine (20 fois la normale), dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien. Les autres acides aminés et les acides organiques sont à taux normaux. L'activité de la M.A.T. est normale ou augmentée dans le foie, les muscles, les érythrocytes et les fibroblastes en culture. Les taux de T.G.O., T.G.P., LDH, CPK et aldolase sont élevés. Lorsque l'apport alimentaire est pauvre en méthionine, la concentration plasmatique en méthionine n'est plus que 2 à 3 fois supérieure à la normale. Au niveau musculaire il y a dégénérescence des fibres de type II, et une augmentation du nombre de lysosomes. Les fibres de myéline sont plus nombreuses et plus petites que celles vues dans les myopathies non spécifiques. La microscopie électronique du foie montre, 3 types de lésions dans tous les hépatocytes: beaucoup de mégamitochondries avec des dépôts cristalloïdes dans la matrice, une augmentation du nombre de vésicules du R.E.L. et une perte des microvillosités plasmiques.

Dans ce cas il semble que l'hyperméthioninémie ne résulte pas d'un désordre au niveau de la voie de transsulfuration, ni au niveau de la déméthylation-reméthylation, et ni au niveau de la synthèse protéique. La méthionine étant précurseur des polyamines, un défaut du métabolisme des polyamines pourrait aboutir à l'accumulation de méthionine (28).

-3- Hyperméthioninémie de type III

JHAVERI (42) décrit le cas clinique d'un nourrisson de 5 mois de sexe féminin, hyperméthioninémique. L'observation de cette enfant suivie pendant 3 années, révèle la persistance d'une hyperméthioninémie intermittente. L'enfant est issue d'une grossesse normale; à la naissance elle nécessite une réanimation. Son score d'APGAR est de 1.3 à 10 minutes. Elle est hypotonique, en hypothermie et elle a une bradycardie. Les tests de GUTHRIE à la 3^{ème} semaine et à la 6^{ème} semaine de vie sont négatifs. L'hyperméthioninémie est détectée plus tard, alors que l'alimentation est équilibrée. Elle présente un retard de croissance avec des difficultés de santé, dus à une malnutrition calorique et protéique. Ensuite l'enfant est hospitalisée, à 8 mois, pour brûlures sévères, à la suite d'un traitement abusif et de négligences de la part de ses parents. Elle a un retard mental. A 21 mois, elle affiche un taux de méthionine sanguine de 1340 $\mu\text{mol/l}$; l'enfant est alors placée chez une nourrice. Un test de charge en méthionine est pratiqué: il se révèle être anormal. L'examen histologique du foie montre une inflammation des voies portales et une augmentation du R.E.L. L'activité de la M.A.T hépatique est normale. L'analyse de la cinétique enzymatique fait apparaître que la M.A.T de Km intermédiaire a un Km plus élevé qu'habituellement. A 25 mois, depuis que sa nourriture est plus appropriée et qu'elle est supplémentée en vitamine B12, on observe une amélioration de la croissance.

TSUCHIYAMA et coll. (73) présentent, quant à eux, 3 patients hyperméthioninémiques (228 $\mu\text{mol/l}$, 474 $\mu\text{mol/l}$ et 658 $\mu\text{mol/l}$) sans déficience en méthionine-adosyl-transférase hépatique, ni myopathie. Parmi ces 3 cas cliniques, les 2 filles sont cousines. Ces 3 enfants sont issus de grossesses normales et d'accouchement eutociques. Après le 3^{ème} mois de vie, la concentration en méthionine est toujours élevée chez ces patients, les autres acides aminés sériques sont en concentration normale. Ni l'homocystine, ni la cystathionine sont détectées dans les urines. Seul, le garçon présente une élévation transitoire des enzymes T.G.O, T.G.P et P.AI, lorsque la méthioninémie est élevée. Les taux de folates sériques totaux sont élevés, suggérant que la voie de reméthylation de l'homocystine est inhibée par l'accumulation de la méthionine. Dès que les enfants sont soumis à un régime pauvre en méthionine, les concentrations sériques en méthionine diminuent, et ils se développent normalement à partir de là. Des biopsies hépatiques ont été pratiquées; au microscope électronique, on observe une dégénérescence graisseuse modérée sans inflammation, ni cirrhose. (Ces patients s'améliorent sous régime pauvre en méthionine). Les tests de charge en méthionine ont été faits pour les 2 cousines, les graphes qui résultent des tests sont anormaux par rapport à des contrôles, autant pour les concentrations en méthionine qu'en cystine. Les mesures des activités enzymatiques de la M.A.T, pour les 3 patients sont normales. Les médecins, à la vue des résultats biologiques (clearance anormale de méthionine sérique après une charge et activité normale de la M.A.T) pensent à un défaut de dégradation de la méthionine sur des voies différentes que celles de la transsulfuration.

Un cas familial d'hyperméthioninémie a été présenté au Vème Congrès International des Erreurs Innées du Métabolisme tenu à Asilomar (USA) (14). Cinq membres d'une même famille, présentent ce trouble biologique.

L'hyperméthioninémie est démontrée, en premier, chez 2 cousins germains, lors des tests néonataux. Les 2 garçons sont sains cliniquement. Les taux de méthionine sérique sont décroissant de 450 $\mu\text{mol/l}$ (4 semaines après la naissance) à 120 $\mu\text{mol/l}$ (à 6 mois de vie). Aucune homocystinémie, cystathioninémie, tyrosinémie ou maladie hépatique ne sont patentes. Les taux de folates sériques sont normaux. Les enfants ne reçoivent aucune thérapie et ils ne sont soumis à aucun régime. Les concentrations en 4-méthylthio-2-oxo-butyrates, en disulfure mixte et en méthane-thiol sont normales, à la fois au niveau urinaire et sanguin, indiquant chez ces individus un métabolisme normal de la voie de transamination et de la voie de transsulfuration. Il n'a pas été possible de pratiquer des biopsies hépatiques. Les activités de la M.A.T, mesurée alors sur fibroblastes en culture, sont de 0,023 et 0,015 nmol/min/mg de protéine (normale: 0,021-0,032).

Les 2 enfants n'ont pas de frères ni de sœurs. Leurs mamans (qui sont sœurs) ont une hyperméthioninémie (approximativement de 110 $\mu\text{mol/l}$). Le Grand-père

maternel de ces 2 garçons est aussi hyperméthioninémique (203 $\mu\text{mol/l}$). Les résultats des tests de charge en méthionine pratiquée chez les 2 mères sont anormaux. Alors que les marqueurs de la voie de transamination n'apparaissent pas ni avant ni après charge en méthionine.

L'hyperméthioninémie, dans cette famille, semble être transmise sur le mode autosomique dominant, mais la nature de ce défaut métabolique reste encore inconnu. Raison pour laquelle, il nous est difficile de classer cette hyperméthioninémie familiale. Nous la classons préférentiellement dans les hyperméthioninémies de type III, sans vraiment relier ces cas cliniques aux 4 cas précédents.

En résumé, peu ou pas de signes cliniques évocateurs et spécifiques sont observés dans les 3 types d'hyperméthioninémies, sauf le cas de l'hyperméthioninémie de type II où la myopathie est présente. Par ailleurs, la biologie si elle ne peut pas différencier le type II du type III (hyperméthioninémie + hyperfolatémie), elle peut caractériser le type I, car l'hyperméthioninémie s'accompagne de la présence de métabolites anormaux tels que le méthionine sulfoxyde et le 4-méthylthio-2-oxo-butyrates.

Des études récentes sur le métabolisme de la méthionine ont révélé une voie secondaire transaminative, qui pourrait expliquer la présence des métabolites anormaux identifiés dans l'hyperméthioninémie de type I.

Voyons dans le prochain chapitre les avancées décrites dans ce domaine.

CHAPITRE III

LE MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE

III- LE MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE

A) GÉNÉRALITÉS SUR LES ACIDES AMINÉS

La principale source d'azote organique est constituée par les protéines alimentaires. Par l'intermédiaire des protéases de l'estomac et du pancréas, les protéines sont dégradées en peptides et enfin en acides aminés. A l'aide de transports actifs, les aminoacides sont absorbés au niveau intestinal puis véhiculés vers le foie. Chaque acide aminé a son métabolisme propre. Environ la moitié des acides aminés constituant les protéines sont biosynthétisés dans l'organisme, chez les vertébrés; les autres doivent être fournis par l'alimentation. Ces derniers sont dits indispensables ou essentiels (52). Ce sont la thréonine, la méthionine, la lysine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine et le tryptophane. Deux sont dits semi-essentiels, l'arginine et l'histidine, car ils sont synthétisés en qualité insuffisante dans un organisme en croissance (9, 55).

La méthionine est le chef de file des acides aminés soufrés: elle participe à la synthèse des protéines, et par son catabolisme à la synthèse de la S-adénosyl-méthionine et de l'homocystéine, la cystathionine et la cystéine.

B) LE MÉTABOLISME PRINCIPAL DE LA MÉTHIONINE

1- L'absorption intestinale

Les acides aminés sont absorbés au niveau intestinal, par absorption active (55), le système transporteur actif intestinal est identique à celui qui fonctionne au niveau du tubule rénal. Les isomères L (physiologiques) et D de la méthionine sont absorbés identiquement, dans la partie proximale de l'intestin, chez le rat (34). Alors que l'isomère D est moins bien absorbé que le L dans la partie terminale, la forme L inhibe partiellement le transport actif de la forme D. L'absorption de la méthionine est favorisée par la prise de vitamine B 6. Une carence en cette vitamine est à l'origine d'une diminution de son absorption intestinale et de son accumulation dans le foie, ce phénomène est réversible lors d'apport de vitamine B 6 (34).

T
R
A
N
S
M
E
T
H
Y
L
A
T
I
O
N

T
R
A
N
S
S
U
L
F
U
R
A
T
I
O
N

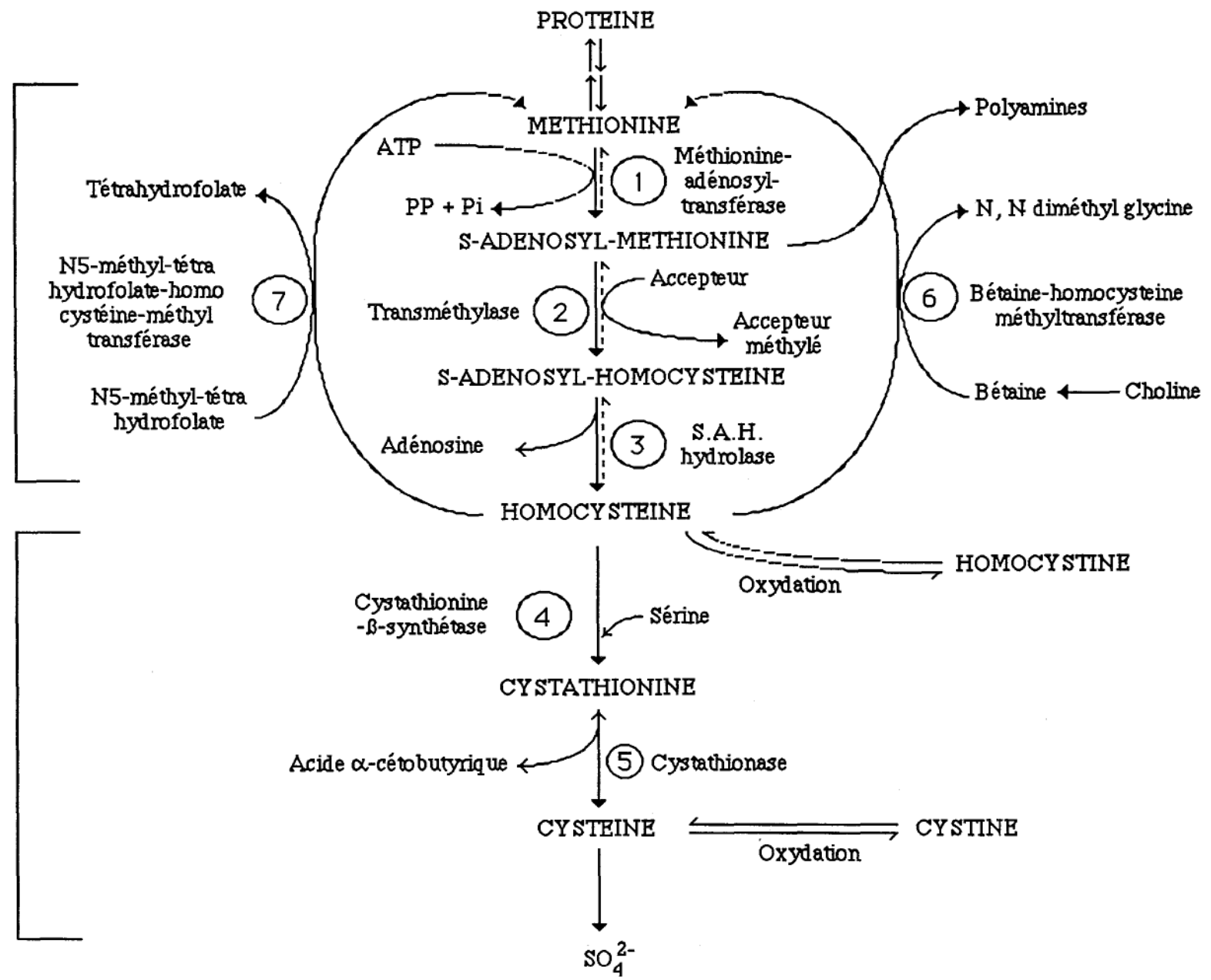


Figure 3: **METABOLISME PRINCIPAL DE LA METHIONINE**

2- Le métabolisme de la méthionine (figure 3 p. 31)

a- la transméthylation

La méthionine est l'acide α -amino- γ -méthyl-thio-butérique. Outre son rôle d'acide aminé constitutif des protéines et son rôle dans l'initiation de la biosynthèse protéique, la méthionine est surtout un fournisseur de groupe méthyle. Pour participer aux réactions de transméthylation, la méthionine doit être activée par l'enzyme S-adénosyl-méthionine synthétase ou Méthionine-Adénosyl-Transférase (M.A.T). Cette enzyme est spécifique de la méthionine, mais peut avoir comme autres substrats, des dérivés de substitution du groupement méthyle de la méthionine (par exemple: éthionine, trifluoro méthionine...). Cette étape est activée par l'ATP et elle permet la formation de S-adénosyl-méthionine (S.A.M). La S.A.M est le véritable agent participant au processus de transméthylation (34, 57). Pour l'activation de la méthionine, une forte concentration en ion magnésium (Mg^{2+}) est nécessaire. Cette réaction ne peut avoir lieu qu'en présence de glutathion et d'un cation monovalent: l'ammonium (NH_4^+) ou le potassium (K^+) plus efficaces que le sodium (Na^+), le lithium (Li^+) ou le césium (Cs^+). Dans cette étape nous remarquons que l'ATP a un double rôle: il est fournisseur d'énergie et donneur du groupement adénosyl. Cette réaction est faiblement réversible. Elle peut être divisée en 4 sous-étapes:

- Hydrolyse de l'ATP en adénosine et en triphosphate inorganique
- Condensation de l'ATP hydrolysé et de la méthionine à la surface de l'enzyme
- Hydrolyse du triphosphate inorganique lié, avec libération de phosphate inorganique (Pi) et du diphosphate inorganique (PP)
- Libération de l'enzyme, de S.A.M, PP et du Pi.

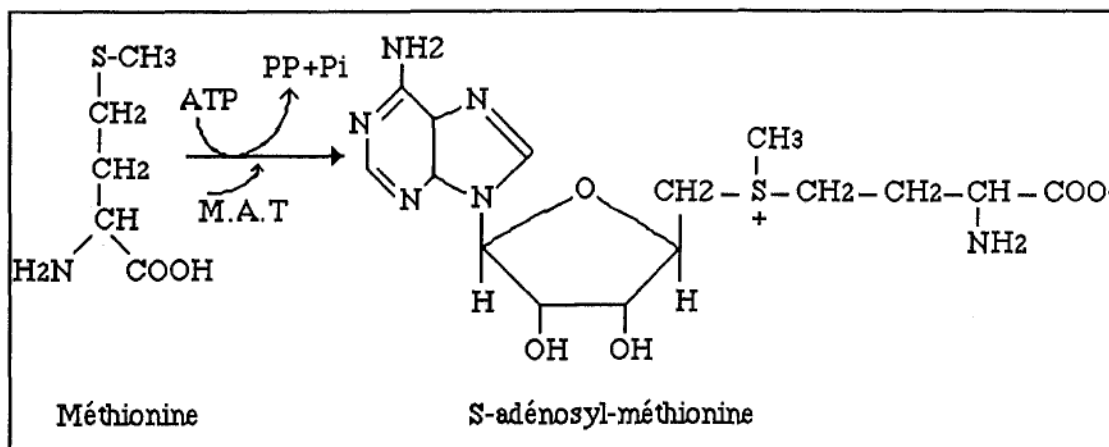


Figure 4: Première étape de la transméthylation

Dans une deuxième étape, la S.A.M cède son groupement méthyle à divers composés. Il se forme alors la S-adenosyl-homocystéine (S.A.H). Ce mécanisme intervient dans la plupart des biosynthèses comme celle de la choline, de la créatine, de l'adrénaline, de la noradrénaline et dans la méthylation de certaines bases des A.R.N de transfert, par exemple.

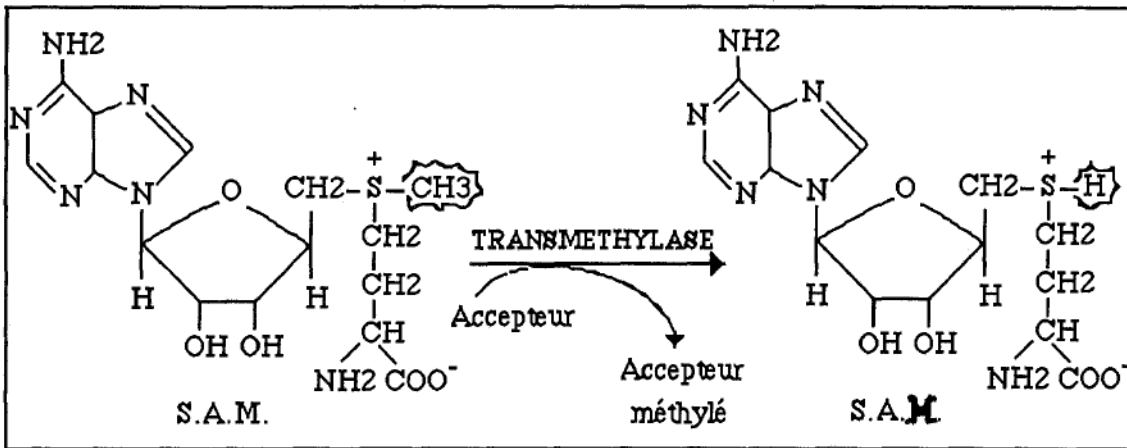


Figure 5: Deuxième étape de la transméthylation

La S.A.H est ensuite clivée en homocystéine et en adénosine en présence d'une hydrolase spécifique. Cette réaction est réversible.

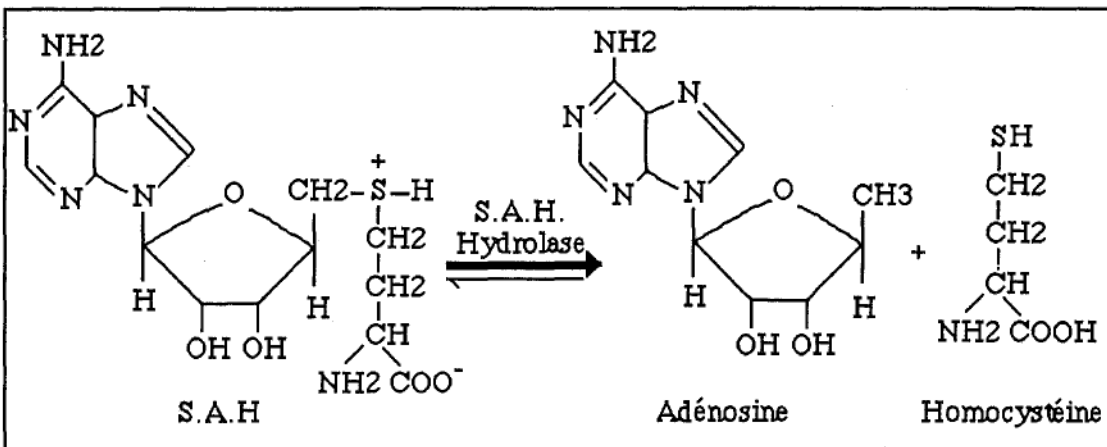


Figure 6: Synthèse de l'homocystéine

L'homocystéine est l'élément carrefour du métabolisme des acides aminés sulfurés. C'est le substrat de différentes enzymes. Elle peut suivre quatre voies métaboliques:

1- l'homocystéine est en majeure partie dégradée pour former la cystéine, dernier acide aminé sulfuré du métabolisme de la méthionine. Cette voie de dégradation est la TRANS-SULFURATION.

2- Grâce à deux enzymes différentes, l'homocystéine peut être reméthylée en méthionine. L'une des deux enzymes est la bêtaïne-homocystéine-méthyltransférase; le donneur de méthyle est la bêtaïne qui dérive de la choline (figure 3). A la suite de cette réaction, il se forme la méthionine et la diméthylglycine. La deuxième enzyme est la N₅-méthyl-tétrahydrofolate-homocystéine-méthyltransférase. Le donneur de méthyle est le N₅-méthyl-tétrahydrofolate, il se forme ainsi la méthionine et le tétrahydrofolate (figure 3).

3- Par oxydation réversible, il se forme l'homocystine (figure 3)

4- Enfin, une partie de l'homocystéine échappe probablement au processus de transsulfuration, en étant directement transformée en acide α-cétobutyrique. L'hydrogène sulfuré formé simultanément est oxydé en ions sulfates (56).

b- La transsulfuration (figure 3)

* La transsulfuration fait apparaître la formation d'un composé intermédiaire la cystathionine à partir de la sérine et de l'homocystéine, grâce à la cystathionine-β-synthase, en présence du coenzyme phosphate de pyridoxal. Cette réaction est irréversible.

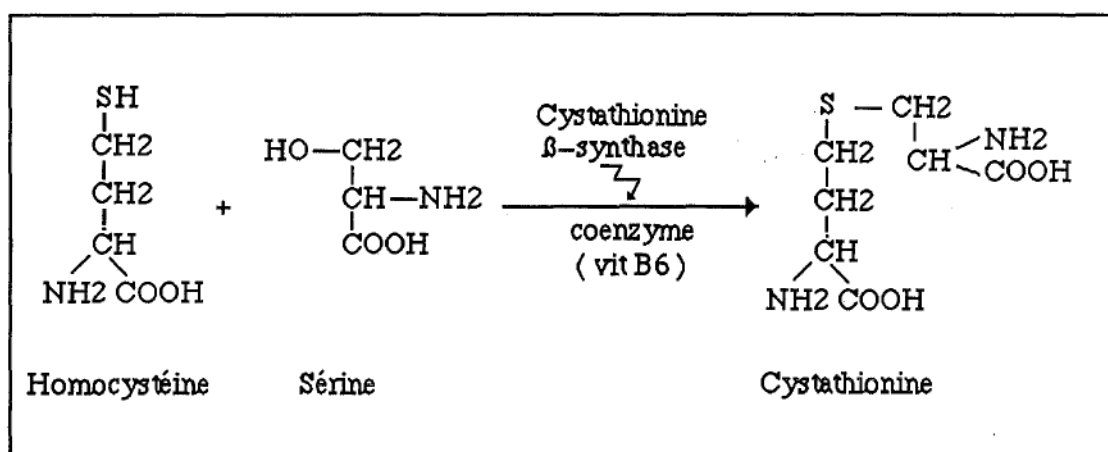


Figure 7: Synthèse de la cystathionine

Le déficit en cystathionine-β-synthase est à l'origine de l'homocystinurie.

* La cystathionine se scinde en donnant d'une part la cystéine et d'autre part l'homosérine. La cystéine est formée à partir de la chaîne carbonée et de l'atome d'azote de la sérine et à partir du soufre de la méthionine (figure 8). L'homosérine n'est pas libérée de l'enzyme cystathionase et elle subit une désamination déshydratante qui la transforme en acide α-cétobutyrique. Cette réaction est réversible.

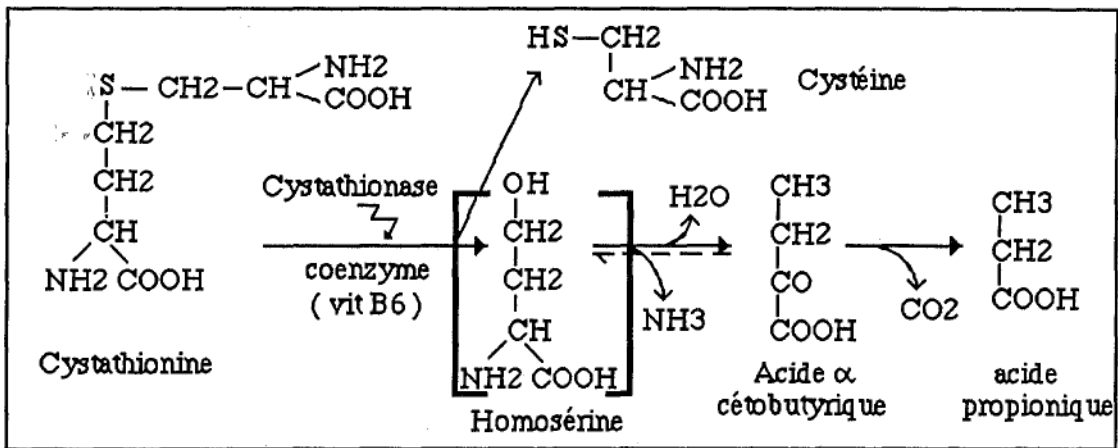


Figure 8: Dégradation de la cystathionine

La cystathionase est une enzyme pyridoxine dépendante. Un déficit en cystathionase est responsable de la cystathioninurie.

Chez l'homme, la première étape de la transsulfuration est irréversible, elle est réversible chez certains organismes, ces derniers sont donc capables de synthétiser la méthionine. D'après le cycle métabolique de la méthionine, il est clair que la méthionine est l'acide aminé sulfuré essentiel pour l'homme, alors que la cystéine est biosynthétisée. Cependant lors d'apport de cystéine, les besoins en méthionine diminuent, puisqu'une importante partie de la méthionine alimentaire est utilisée pour synthétiser la cystéine.

c- Le métabolisme de la cystéine

Ce métabolisme est constitué de plusieurs voies:

1- La cystéine peut être incorporée dans des peptides (un exemple important: le glutathion) et dans les protéines. Dans les protéines, le rôle capitale de la cystéine est la formation de ponts disulfures qui sont impliqués dans les liaisons intra et interchaînes des structures secondaires, tertiaires et quaternaires.

2- Par décarboxylation, la cystéine donne de la mercaptoéthylamine ou cystéamine qui est un constituant du coenzyme A.

3- Elle peut être oxydée en cystine, par condensation de deux molécules de cystéine, selon une réaction réversible. Elle a un rôle important dans les processus d'oxydoréduction de l'organisme. Cette oxydation peut avoir lieu au niveau des acides aminés libres ou des protéines.

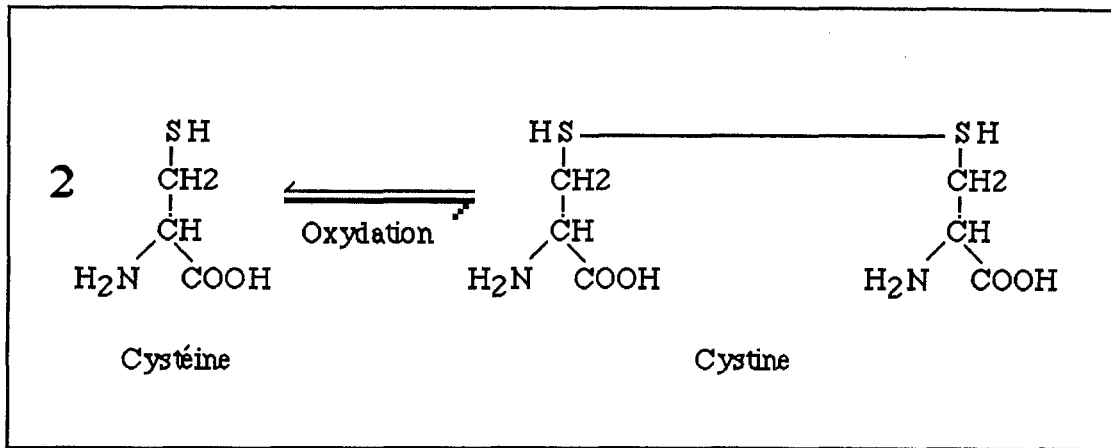


Figure 9: Formation de la cystine

4- Elle peut être oxydée en taurine puis en sulfates inorganiques. Les sulfates inorganiques sont le reflet du catabolisme des acides aminés soufrés.

C) LA MÉTHIONINE-ADÉNOSYL-TRANSFÉRASE (29, 63, 1)

C'est l'enzyme qui catalyse la première étape du métabolisme de la méthionine. La M.A.T est ubiquitaire, elle est présente dans le foie, le rein, les lymphocytes, les érythrocytes et les fibroblastes... Cependant, l'activité de la M.A.T hépatique est plus intense (57). Le foie est le siège principal du métabolisme de la méthionine.

XUE et coll. (75) ont montré chez le rat et l'homme, que la M.A.T existe sous diverses formes, appelées isoenzymes, différentes par leur poids moléculaire, leurs propriétés physiques et cinétiques.

LIAU et coll. (48) ont démontré, qu'il existe trois formes de M.A.T au niveau hépatique, ayant des cinétiques différentes. Ils décrivent une forme FŒTALE de bas Km pour la méthionine (3 μM), une forme "HEPATOMA" de Km intermédiaire pour la méthionine (20 μM) et une forme ADULTE de haut Km pour la méthionine (650 μM). La forme à haut Km n'existe pas chez le fœtus, elle apparaît après la naissance et elle devient la forme majoritaire chez l'adulte. De faibles quantités de M.A.T fœtale (3 %) et de M.A.T "hépatoma" (6 %) sont présentes dans le foie adulte. Ces auteurs décrivent qu'une déficience en M.A.T hépatique est représentée par l'affaiblissement de la forme adulte, avec persistance de la forme fœtale ou synthèse d'une M.A.T adulte altérée, d'activité catalytique atténuée. Mais, ces diverses formes de M.A.T hépatiques, peuvent chacune

être affectées, vu l'hétérogénéité génétique qui existe. Il en découle une difficulté à détecter les formes hétérozygotes.

GAULL et coll. (31) ont identifié dans les érythrocytes humains, dans les cultures à long-terme de cellules lymphoïdes et dans les fibroblastes en culture, en proportions variables, des formes de M.A.T qui diffèrent de la forme adulte hépatique. La présence de quantité normale de M.A.T, dans les tissus extra-hépatiques peut expliquer le manque de symptômes chez les enfants déficients en M.A.T hépatique.

D'après LIAU et coll. (48) l'isoenzyme hépatique de haut Km, peut être distinguée des autres isoenzymes, par sa dépendance à des groupements sulfhydryles, par son activation par le diméthylsulfoxyde et par un comportement chromatographique différent. L'activité de l'isoenzyme à faible Km (voir celle de Km intermédiaire), est très fortement accrue dans le foie, au cours de stades de croissance rapide, comme: chez le fœtus, chez le nouveau-né et dans le foie en régénération. L'activité de l'isoenzyme à haut Km est indétectable dans le foie fœtal et elle est fortement diminuée au cours de la phase de croissance du foie après une hépatectomie par exemple.

Dans l'hépatocyte, il existe selon MATO et coll. (53), un équilibre entre une forme de M.A.T à haut poids moléculaire et une forme à bas poids moléculaire. Ces deux formes sont constituées par les mêmes chaînes polypeptidiques. La forme à haut poids moléculaire est un tétramère, celle à bas poids moléculaire est un dimère. Ces formes ont des propriétés régulatrices et cinétiques différentes. L'isoenzyme à haut poids moléculaire est inhibée par la S.A.M ou le pyrophosphate. En présence de concentration physiologique de méthionine, cette forme est plus abondante et elle augmente après une prise importante de méthionine. Les proportions des deux isoenzymes changent au cours des stades néonataux et au cours de la cancérogenèse. Les différences d'activités spécifiques et de propriétés régulatrices entre les 2 isoenzymes sont dues aux différents stades de polymérisation. La forme monomérique est active; cette forme monomérique, après sa synthèse, s'associe rapidement pour former un dimère en équilibre avec la forme tétramérique. Des groupements sulfhydryles jouent un rôle important dans la maintenance de la structure et de l'activité de la M.A.T.

Dans une étude de la M.A.T des lymphocytes humains faite par DE LA ROSA et coll. (17), elle a été purifiée et identifiée comme une forme tétramérique. Elle est constituée de deux sous-unités identiques notées $\alpha\alpha'$ et deux sous-unités β de formes distinctes de α . Les sous-unités $\alpha\alpha'$ se sont révélées être les sous-unités catalytiques de l'enzyme, mais la fonction de la sous-unité β reste inconnue. L'existence de formes différentes de M.A.T selon les différents tissus n'est pas bien comprise, elle serait peut

être due à l'accommodation aux besoins et aux fonctions de ces tissus. Tel est le cas pour le foie, où la forme prédominante, est une M.A.T à haut Km pour la méthionine et une grande vitesse maximale, probablement en relation avec le taux important de transméthylation hépatique (85 % de la transméthylation totale). Une protéine notée Lambda (λ) de 68 KDa, semble être le précurseur des sous-unités $\alpha\alpha'$.

PAJARES et coll. (59, 60) ont souligné, l'importance des groupements sulfhydryles dans le maintien de la structure oligomérique de la M.A.T dans le foie de rat. Chez le rat, au niveau hépatique, sont présentes deux formes de M.A.T, une forme tétramérique à haut poids moléculaire (220 000 Da) et une forme dimérique à bas poids moléculaire (110 000 Da). Par action de N-éthylmaléimide sur la M.A.T, il se produit une modification des groupements sulfhydryles. Il a été observée une perte de 80 % de l'activité de la M.A.T par l'incorporation d'un groupe de N-éthylmaléimide par sous-unité. Le groupe sulfhydryle modifié, a été identifié comme étant le groupe sulfhydryle de la cystéine 150 de la séquence protéique de la M.A.T. La modification de deux résidus cystéine, par ce réactif, mène à l'inactivation complète de l'enzyme et à la dissociation de la forme tétramérique en dimère. 20 résidus de cystéine ont été identifiés dans la séquence protéique de la M.A.T de rat. Le résidu cystéine 150 est localisé dans la séquence d'acides aminés responsables de la fixation de l'ATP, sur la M.A.T. Ainsi la cystéine 150 est importante non seulement pour l'activité enzymatique, mais aussi pour le maintien de la structure tétramérique.

Toutes les caractéristiques de la M.A.T, permettent de comprendre et d'émettre des hypothèses sur son système complexe de régulation.

D) RÉGULATION DU MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE

Vu le nombre d'étapes et le nombre d'enzymes intervenant dans le métabolisme de la méthionine, il est facile de comprendre que les mécanismes de régulation sont nombreux et complexes. Ces régulations sont variables selon les espèces, les organes, les besoins et selon la présence de blocages métaboliques. Nous décrivons, plus particulièrement, les facteurs modulant la réaction d'activation de la méthionine en S-adénosyl-méthionine (S.A.M).

-1- Régulation par les substrats et les produits des réactions

(20, 1, 17, 16)

HOFFMAN et coll. (39) ont étudié chez le rat, les effets de concentrations variées en L-Méthionine, L-Homocystéine et adénosine sur les taux hépatiques de S.A.M et de S-adénosyl-homocystéine (S.A.H). Dans un foie sain, la concentration

intracellulaire en S.A.M dépend de la disponibilité de la méthionine. De hautes concentrations intrahépatiques en méthionine induisent une formation accrue de S.A.M, sans dépasser le seuil de 300 nmol/g de foie, alors que la méthionine extrahépatique n'influe pas sur la concentration hépatique en S.A.H (Normales: 8 à 20 nmol/g de foie). D'autres part, l'adénosine ou l'homocystéine bloque l'hydrolyse de S.A.H, résultant en une élévation des taux de S.A.H (de 400 à 600 nmol/g de foie) et de S.A.M (de 300 à 600 nmol/g de foie). On note, que sous toutes conditions où la S.A.H est accumulée dans la cellule, une augmentation concomitante de S.A.M existe. La S.A.H apparaît agir comme un effecteur positif de la M.A.T. La S.A.H stimule la synthèse de S.A.M par l'intermédiaire du recyclage de l'homocystéine en méthionine, via les deux voies de reméthylation. Au contraire, à hautes concentrations, la S.A.M agit comme un effecteur négatif de sa propre synthèse.

L'analyse du comportement cinétique de la M.A.T révèle qu'elle est inhibée par les produits de la réaction, soit la S.A.M, le Pi et le PP.

Les travaux, menés par FINKELSTEIN et MARTIN (22), sur le métabolisme de la méthionine chez le rat, montrent d'ailleurs, des résultats concordants:

1- Une diminution significative des concentrations hépatiques de bétaïne et de sérine se produit, quand les apports alimentaires en méthionine sont augmentés de 0,3 à 1 %.

2- Ils observent une augmentation des concentrations de S.A.H dans le foie de rat nourri par une alimentation enrichie à 1,5 % en méthionie.

3- Une augmentation simultanée des concentrations de S.A.M et de méthionine est vue seulement quand l'alimentation contient 3,0 % de méthionine.

4- Une supplémentation en méthionine conduit à une diminution des taux hépatiques de la méthyl-tétrahydrofolate-méthyl-transférase et une augmentation des taux de méthionine-adénosyl-transférase, de bétaïne-homocystéine-méthyl-transférase et de cystathionine synthétase.

Donc, le foie des mammifères, a une régulation fine, qui permet la conservation ou le catabolisme de la méthionine, en fonction de la quantité de méthionine apportée par l'alimentation. Pour les rats nourris avec 0,3 % de méthionine, il existe une conservation de la méthionine dans le foie, les voies de reméthylation sont majoritaires (63 %). Une augmentation du catabolisme, par voie de transsulfuration (65 %) est observée, s'ils sont nourris avec 1,5 % de méthionine.

Il est important de rappeler que la M.A.T, existe sous forme de deux isoenzymes, au niveau hépatique, une à haut poids moléculaire et la seconde à bas poids moléculaire. Les équipes de MATO (53) et de XUE (75) ont remarqué, des différences de sensibilité des isoenzymes en fonction de certains métabolites. La M.A.T de haut poids

moléculaire est inhibée par la S.A.M et le PP. Alors que la M.A.T de faible poids moléculaire elle, est activée par la S.A.M et inactivée par le PP.

Des inhibitions peuvent avoir lieu, par analogie structurale (34): des études faites sur la levure de bière et le foie de rat l'ont montré. L'activité de la M.A.T est diminuée par les aminoacides à chaîne carbonée linéaire, les aminoacides cycliques et surtout par des dérivés de la sérine et de la cystéine. De même, *in vitro*, la L-sérine, la cystéine, la DL homosérine et la L-homocystéine sont des inhibiteurs de la M.A.T. Chez le rat, la M.A.T hépatique est inhibée par la L-cystine.

Il faut noter, que ces expérimentations ont été faites chez l'animal, et l'extrapolation des résultats à l'homme doit être faite avec prudence.

MA, KENYON et MARKHAN (49) ont étudié la spécificité de la M.A.T pour les analogues de l'A.T.P. Car l'A.T.P peut moduler la réactivité de la M.A.T. Cette étude a permis de mieux comprendre, les modalités de liaison entre la M.A.T et l'A.T.P. Ils ont conclu que les dérivés imido, mono ou disubstitués de l'A.T.P sont de meilleurs substrats et de meilleurs inhibiteurs que leurs homologues méthylènes.

-2- Régulation de la M.A.T par le glutathion et la phosphorylation

Nous avons déjà souligné l'importance des groupements sulfhydryles dans le maintien de l'activité de la M.A.T. Dans des conditions normales, l'oxydation des groupements sulfhydryles de la M.A.T est inhibée par la présence de glutathion. Une diminution du taux de glutathion démasque les groupes sulfhydryles de la M.A.T, alors plus sensible à l'oxydation; c'est alors, la cause d'une diminution marquée de l'activité de la M.A.T hépatique (53).

L'injection, chez le rat, "in vivo", de buthionine sulfoximine (inhibiteur de la synthèse de glutathion) aboutit à une baisse de 30 % de la concentration en glutathion et cet effet est corrélé avec une inhibition de 60 % de l'activité de la M.A.T. Cet effet est prévenu par l'administration de glutathion. L'inhibition de l'activité de l'enzyme est corrélée avec la dissociation des formes tétramères et dimères de la M.A.T, en monomères (61).

PAJARES et coll. (59) proposent un mécanisme de régulation combinant des états d'oxydoréduction et de phosphorylation de la M.A.T (voir figure 10).

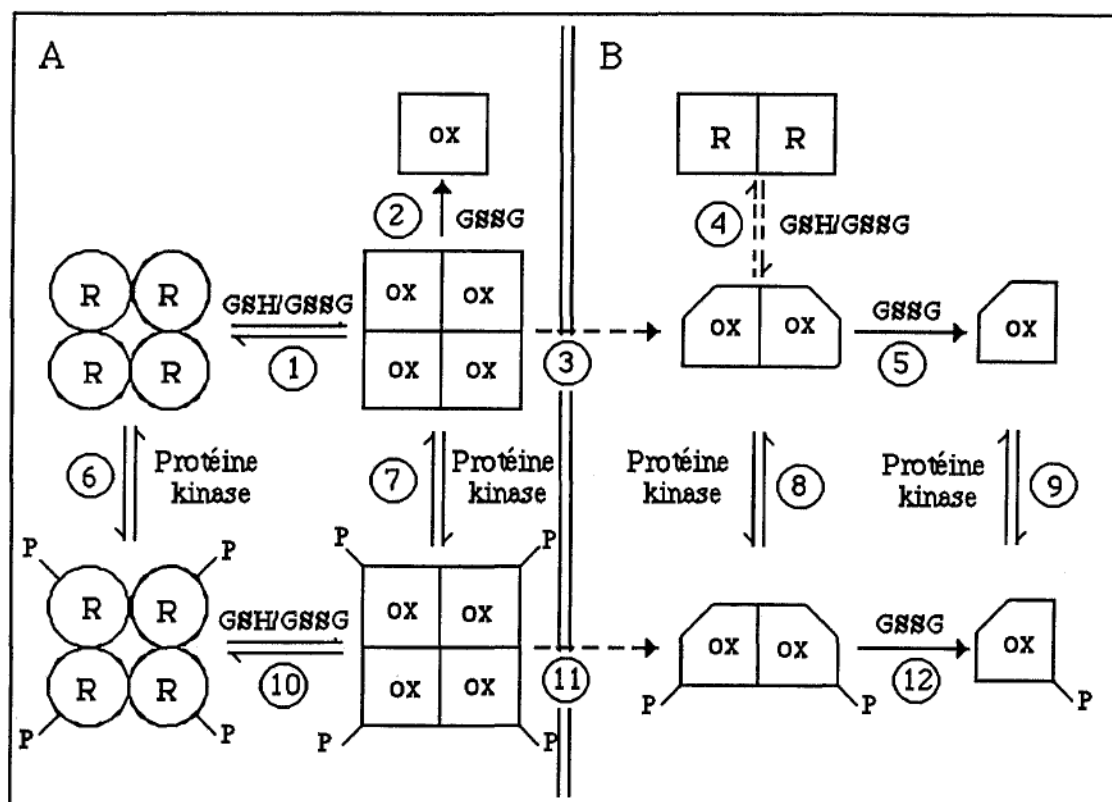


Figure 10: Mécanisme de régulation supposé de la M.A.T

- GSH: glutathion sous forme réduite
- GSSG: glutathion sous forme oxydée

Le tétramère peut apparaître sous forme oxydée ou réduite (réaction 1 et 10). La M.A.T présente différents sites de phosphorylation par l'action possible de différentes protéines kinases. Les formes réduites et oxydées sont phosphorylées par chacune de ces protéines kinases (réaction 6 et 7). Ces formes phosphorylées peuvent être déphosphorylées par des phosphatases. Le tétramère purifié, incubé en présence de GSSG conduit à l'apparition d'un monomère oxydé inactif (réaction 2).

De façon similaire, le dimère peut exister sous forme réduite ou oxydée (réaction 4). Le K_m du dimère et du tétramère oxydés pour la méthionine sont identiques, suggérant que le dimère existe sous forme oxydée. Les chercheurs pensent que les groupes sulfhydryles réduits dans le dimère sont différents de ceux impliqués dans la liaison du tétramère.

Comme précédemment, l'incubation du dimère en présence de GSSG mène à la formation d'un monomère inactif qui peut être sous forme oxydée (réaction 5 et 12).

Comme le tétramère, le dimère peut être phosphorylé sous forme réduite ou oxydée (réaction 8). Le monomère créé après l'oxydation, peut être phosphorylé (réaction 9).

L'hypothèse finale de PAJARES et coll. (59) est : que le dimère est sous forme oxydée, la conversion du tétramère en dimère est faite à partir de la forme oxydée du

tétramère (réaction 3), ou de la forme oxydée du tétramère phosphorylé (réaction 11). D'après leurs résultats, une réaction d'agrégation du dimère en tétramère apparaît exclu.

Tous ces systèmes de régulation de la M.A.T sont complexes.

-3- Régulation hormonale (34, 20)

Les œstrogènes seraient des inhibiteurs de la M.A.T dans le foie de fœtus de rat, d'après les travaux de CHASE. Et la brusque chute du taux d'œstrogènes lors de l'accouchement expliquerait l'augmentation de l'activité de la M.A.T après la naissance. Mais les résultats de FINKELSTEIN sont contraires à ceux de CHASE, l'apport d'œstradiol entraîne une augmentation de l'activité de la M.A.T. Il est difficile d'interpréter ces données, car dans chacune des expériences la nature des œstrogènes et l'âge des animaux sont différents.

-4- Régulation en fonction de la division cellulaire (48, 1, 43)

L'activité de la méthionine-adénosyl-transférase, dans les lignées cellulaires est en rapport avec la division cellulaire. Les lignées cellulaires avec un temps de duplication faible ont une activité en M.A.T bien supérieure aux autres lignées cellulaires.

Lors d'une régénération hépatique, les isoenzymes de la M.A.T à faible Km et à Km intermédiaire sont augmentées, dans les trois jours qui suivent l'hépatectomie. Il semble exister certaines interrelations coordonnant les fonctions des différentes isoenzymes, sous différentes conditions physiologiques.

Des études sur cultures de lymphocytes humains activés, ont permis de mieux comprendre, les phénomènes de régulation de la M.A.T. Ces études ont été faites par DE LA ROSA et coll. (16, 17). Ils suggèrent que les lymphocytes au repos, renferment une M.A.T d'activité catalytique réduite ou nulle. La M.A.T est activée quand le besoin de méthylation augmente, en réponse par exemple, à la stimulation. Des réponses similaires peuvent se produire, lors de stimuli physiologiques, "in vivo". Ce type d'aménagement peut permettre, aux cellules de répondre aux stimuli rapidement, sans le besoin d'un nouvel ARN et de synthèse protéique.

A côté des études, sur la régulation du métabolisme de la méthionine, les recherches récentes ont porté sur les caractéristiques génétiques de la M.A.T. C'est ce que nous allons aborder maintenant.

E) NOTIONS GÉNÉTIQUES SUR LA M.A.T (69)

L'ADN codant (ADNc) de la M.A.T de foie de rat a été isolé par HORIKAWA et coll. (40). La séquence d'acides aminés déduite, de l'ADNc, indique que l'enzyme du foie de rat contient 397 résidus d'acides aminés et a une masse moléculaire de 43697 Da. Nous rappelons, que chez les mammifères, selon ^{HORIKAWA} la M.A.T existe sous forme de trois isoenzymes, nommées α , β , γ . Dans le foie adulte sont présentes, la forme de haut poids moléculaire α et la forme de bas poids moléculaire β . La forme γ est présente dans les tissus extrahépatiques tels les reins, le cerveau et les lymphocytes. Les isoenzymes α et β sont constituées par les mêmes chaînes polypeptidiques, mais elles sont régulées de différentes manières par la méthionine et les produits de la réaction. Le gène codant de la M.A.T est constitué de 1840 paires de base (cf. figure 11, p. 44).

A partir de la séquence d'acides aminés de la M.A.T de foie de rat, les auteurs ont déterminés la séquence de liaison pour l'A.T.P. Cette séquence est localisée du résidu 132 au 137: gly-ala-gly-asp-gln-gly, et en plus le résidu lysine 160. Cette séquence est conservée pour la M.A.T de la levure et d'*Escherichia coli* (*E. coli*). La séquence d'acides aminés de la M.A.T hépatique de rat, a une similitude de 68 % avec la M.A.T de la levure codée par deux gènes S.A.M₁ et S.A.M₂. La M.A.T hépatique de rat a une similitude de 52 % avec la séquence d'acides aminés déduite du gène MetK codant pour la M.A.T d'*E. coli*.

HORIKAWA et coll. (41) ont isolé aussi, l'ADNc de la M.A.T de rein de rat. La séquence des acides aminés déduite, indique que cette enzyme contient 395 acides aminés et une masse moléculaire de 43715 Da. La séquence d'acides aminés, de cette enzyme, présente 85 % de similitude avec la M.A.T de foie de rat. Les deux gènes présentent la même séquence d'initiation. La séquence du site de liaison pour l'ATP est constituée des mêmes acides aminés pour la M.A.T rénale et la M.A.T hépatique de rat. Pour la M.A.T rénale, cette séquence se situe au niveau des acides aminés 131 à 136 et 159 pour la lysine. Ces résultats indiquent que les isoenzymes du rein et du foie peuvent avoir eu, à l'origine, un gène commun ancestral.

La découverte d'un simple polypeptide (1 seule forme de sous-unité) dans la structure dérivée de l'enzyme de rein est inattendue, vu le résultat montrant l'existence de différentes sous-unités (2 ou 3) constituant l'isoenzyme γ . Des travaux complémentaires sont à faire.

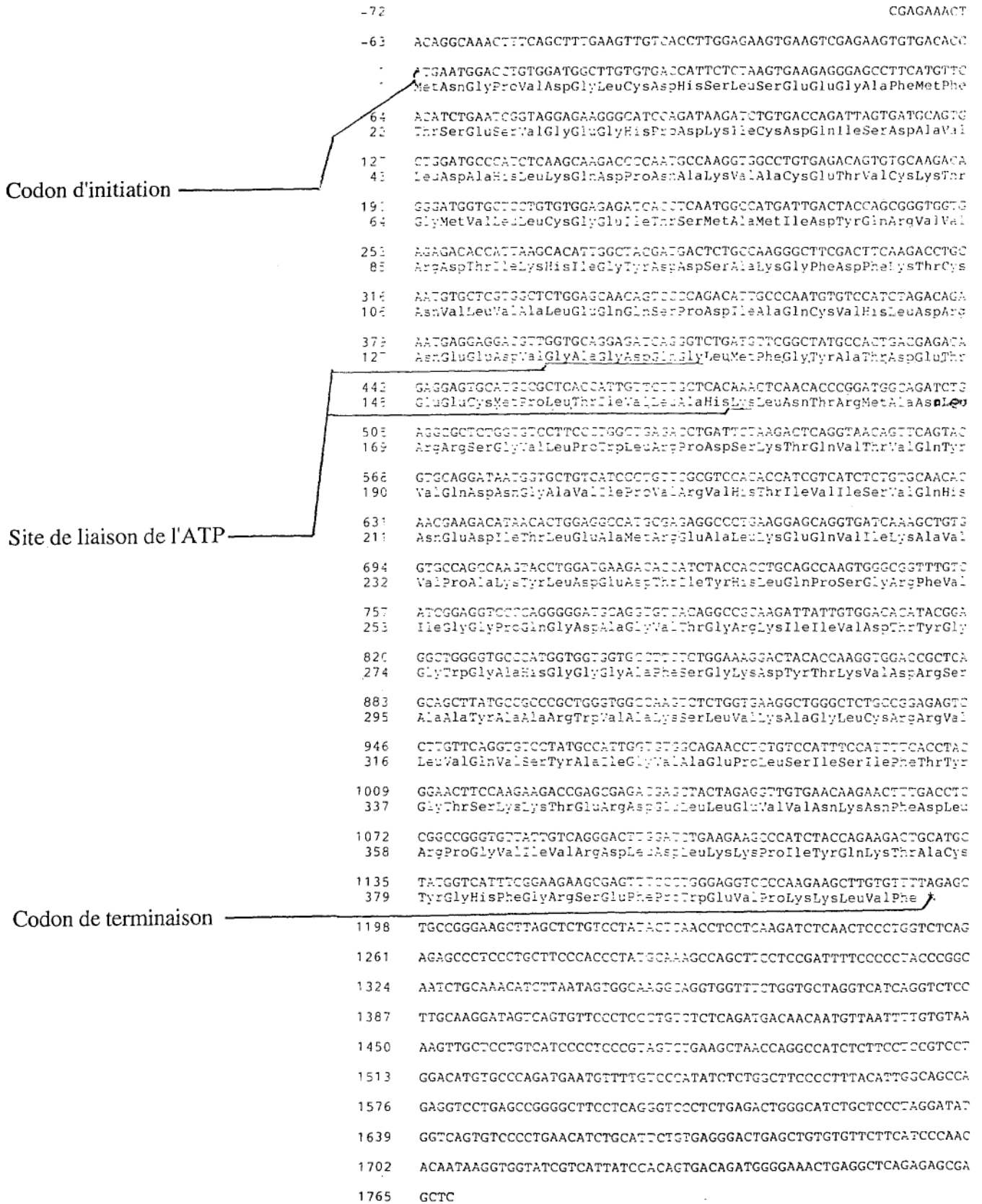


Figure 11: Séquence nucléotidique et séquence déduite des acides aminés de la M.A.T hépatique de rat

Les travaux d'ALVAREZ et coll. (2) ont montré que l'ADNc de foie de rat, peut être utilisé comme sonde, pour comprendre le mécanisme de régulation des ARN messagers de la M.A.T de foie humain. Ce qui est de grand intérêt, pour l'étude des altérations connues du métabolisme de la méthionine, au cours des maladies hépatiques humaines.

F) VOIE SECONDAIRE DE DÉGRADATION DE LA MÉTHIONINE

L'existence d'une voie métabolique secondaire de catabolisme de la méthionine, a été publiée par BENEVENGA et coll. (57). Les études ont été faites sur le foie de rat. La méthionine est initialement transaminée en 4-méthyl-thio-2-oxobutyrate. Cette étape est catalysée principalement par la glutamine transaminase. Le 4-méthyl-thio-2-oxobutyrate est ensuite décarboxylé et donne naissance au 3-méthyl-thio-propionate. L'enzyme de la réaction est la cétoacide deshydrogénase. Le 3-méthyl-thio-propionate est ensuite dégradé en méthanethiol (méthyl-mercaptan) puis en CO₂ et en sulfure d'hydrogène (H₂S) et sulfate.

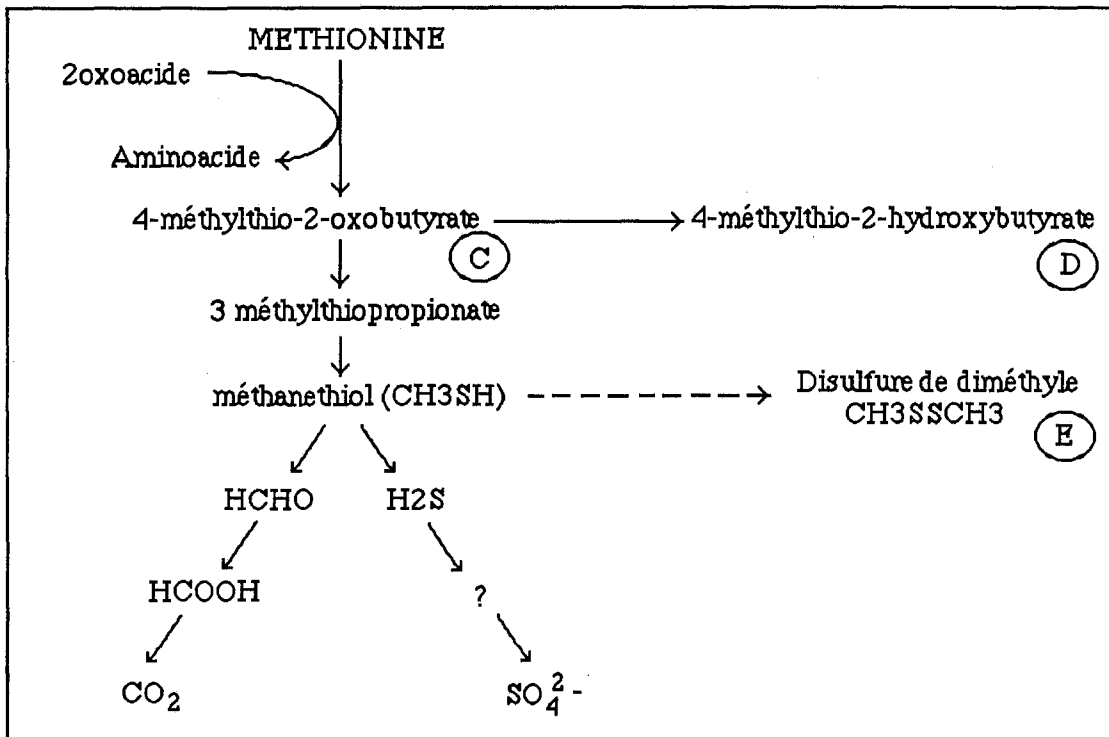


Figure 12: La voie transaminative de la méthionine

Le fait que la transamination de la méthionine joue un rôle physiologique chez l'homme, a été prouvé par les observations où une augmentation du taux de 4-méthyl-thio-2-oxobutyrate urinaire a été trouvée (6). Ces patients ont une sévère

hyperméthioninémie, par déficience en M.A.T ou à la suite d'une charge orale en D-méthionine (51, 25). Dans ce dernier cas, l'excrétion urinaire en 3-méthyl-thio-propionate s'élève aussi, ainsi que l'excrétion salivaire du diméthyl-disulfure. Mais, la contribution de la voie transaminative de la méthionine, dans des conditions physiologiques reste à être clarifiée. Lorsque la voie de transsulfuration est bloquée, la voie de la transamination ne catabolyse pas la méthionine en quantité suffisante, pour prévenir les anomalies biochimiques. La transamination n'a donc probablement qu'un rôle mineur chez l'homme. Cette voie de dégradation ne deviendrait réellement fonctionnelle qu'en présence de fortes concentrations en méthionine, atteignant le seuil de toxicité (34, 22).

BLOM et coll. (6) ont étudié la voie transaminative chez l'homme. Chez un patient déficient en méthionine-adenosyl-transférase, au moins 20 % de la méthionine est dégradée par la transamination. Ils concluent que chez les sujets sains, la transamination de la méthionine doit exister, mais elle est quantitativement peu importante dans le métabolisme de la méthionine, même après une charge en méthionine.

L'acide 4-méthyl-thio-2-oxobutyrique est un acide α -cétonique, on peut s'attendre qu'il soit le substrat de la "lactate-déshydrogénase" (51), avec alors formation de l'analogue α -hydroxylé, le 4-méthyl-thio-2-hydroxybutyrate (figure 12). Des résultats ont été démontré "in vitro". La lactate-déshydrogénase a une faible affinité pour le 4-méthyl-thio-2-oxobutyrate "in vivo". Cette faible affinité est probablement due à la longueur de la chaîne carbonée et à la présence du groupement thiométhyl. MATERSON (51) pense que la lactate-déshydrogénase n'est pas le seul régulateur des composés acides α -cétoniques, "in vivo", un autre système enzymatique doit être suspecté. L'importante élévation de 4-méthyl-thio-2-hydroxybutyrate, chez les patients hyperméthioninémiques indique que ce composé peut être compris parmi les métabolites de la voie transaminative de la méthionine. La signification biologique du 4-méthyl-thio-2-hydroxybutyrate, comme marqueur de la transamination de la méthionine, reste pour l'instant à être établie (51).

G) OXYDATION DE LA MÉTHIONINE

La présence de méthionine sulfoxyde dans le sang et les urines est habituellement associée à une hyperméthioninémie, il n'est pas détectable chez les sujets sains. L'oxydation de la méthionine "in vivo" est induite par plusieurs systèmes d'oxygénation: l'eau oxygénée (H_2O_2), les radicaux libres de l'oxygène et les oxygénases. Le méthionine sulfoxyde n'est pas dégradé par la M.A.T. D'après des études chez le rat, il est le substrat de deux réactions enzymatiques, la réduction en méthionine en présence de NADH et l'acétylation, puis l'excrétion dans les urines.

Comme pour la méthionine, le méthionine sulfoxyde peut subir la transamination par des transaminases différentes (70, 62). Dans des conditions anormales d'hyperoxydation, malgré l'absence d'hyperméthioninémie, du méthionine sulfoxyde lié aux protéines a été retrouvé (62).

Pour conclure ce chapitre, il faut donc rappeler que 2 voies de métabolisation de la méthionine sont physiologiquement présentes chez l'homme.

- l'une, primordiale et longtemps considérée comme voie unique qui conduit à la cystéine et aux sulfates par transsulfuration en passant par l'homocystéine et la cystathionine.

- l'autre, accessoire, et reconnue depuis peu seulement, chez l'homme, qui par transamination conduit à l'acide 4-méthyl-thio-2-oxobutyrique, puis au méthyl-mercaptan et à l'hydrogène sulfuré.

CHAPITRE IV

APPROCHES DIAGNOSTIQUES

IV: APPROCHES DIAGNOSTIQUES

En raison des dernières données métaboliques découvertes, nous essayons alors d'aller plus loin dans l'identification du type d'hyperméthioninémie de notre patiente.

Notre premier souci est bien sûr de confirmer l'hyperméthioninémie sur un autre prélèvement sanguin et de retrouver l'hyperexcrétion urinaire correspondante.

Puis, par la mise en œuvre de techniques chromatographiques éventuellement couplées à la spectrométrie de masse, nous essayons de trouver d'éventuels marqueurs susceptibles d'orienter nos recherches vers un déficit enzymatique plus précis.

A) LES MÉTHODES ANALYTIQUES

Ces méthodes sont des méthodes analytiques chromatographiques quantitatives et qualitatives. Ces tests biochimiques de troisième intention (cf. tableau I p. 8) sont effectués sur sang et urines. Au niveau sanguin, nous analysons les acides aminés circulants et les acides gras volatils (A.G.V.). Au niveau urinaire, nous dosons les acides aminés, les A.G.V et les acides gras non volatils.

Les méthodes de dosage utilisées sont:

- la chromatographie liquide échangeuse d'ions, pour les acides aminés,
- la chromatographie en phase gazeuse, pour les métabolites acides.

-1- La chromatographie liquide échangeuse d'ions

C'est la méthode de référence pour le dosage des acides aminés; elle est très élaborée et elle fait appel à un appareillage coûteux. Elle permet la séparation des acides aminés dans des mélanges complexes et le dosage de chacun d'eux. L'utilisation des résines échangeuses d'ions a été mise au point par MOORE et STEIN (55, 5, 12).

Il est nécessaire de rappeler que la chromatographie par échange d'ions concerne plus particulièrement les espèces ionisées ou ionisables (bien que certains solutés non ioniques puissent être séparés sur colonne d'échange d'ions). De nombreuses substances d'intérêt biologique, comme les aminoacides peu volatils et difficilement analysables par chromatographie en phase gazeuse (C.P.G), sont solubles dans l'eau et

facilement ionisées en agissant sur le pH de la solution: elles se prêtent alors bien à la chromatographie liquide d'échange d'ions.

En chromatographie d'échange d'ions, la phase stationnaire est un support solide comportant des groupements fonctionnels ionisés capables de fixer des ions échangeables de signe opposé. Un soluté ionisé migre d'autant plus lentement dans la colonne que sa rétention est plus forte et que l'affinité de l'échangeur pour ce soluté est élevée (37). Pour le dosage des aminoacides, les systèmes échangeurs d'ions sont des résines cationiques sulfonées (SO_3^-) (55) chargées négativement, à caractère acide fort. Le groupement échangeur n'est actif que s'il est ionisé. Les résines sont des supports formés de réseau macromoléculaire (souvent le copolymère styrène divinyl-benzène). L'utilisation de faibles granulométries (inférieures à $10 \mu\text{m}$), permet de bonnes efficacités (pics chromatographiques fins). Le mécanisme de rétention est dépendant et des échanges avec la phase stationnaire, (l'affinité est d'autant plus grande que l'ion est d'une part plus chargé et d'autre part plus petit) et de l'ionisation partielle des solutés à séparer. Pour les acides aminés, en milieu acide ($\text{pH} < \text{pK}_a$ de la fonction acide $-\text{COOH}$) l'espèce $^+\text{NH}_3\text{-R-COOH}$ prédomine et se fixe sur la résine. En faisant circuler une phase mobile de pH croissant (gradient de pH), on observe l'élution des acides aminés dans l'ordre croissant des pH_i (pH isoélectrique), la forme $^+\text{NH}_3\text{-R-COO}^-$ globalement neutre n'est pas retenue.

Les anciens systèmes analytiques utilisaient deux colonnes différentes, une pour les aminoacides neutres et acides, la seconde pour les basiques. Les appareils actuels travaillent plutôt avec une colonne sous pression plus élevée.

La chromatographie échangeuse d'ions permet de doser les acides aminés à partir du sérum, de plasma, d'urines et de liquide céphalo-rachidien tous déprotéinisés (13). A la sortie de la colonne chromatographique, l'éluat mis en présence de ninhydrine est chauffé à 120°C , dans un réacteur pendant le temps nécessaire à la réaction, puis le produit de la réaction colorée est analysé par colorimétrie à 440 et 570 nm. La surface des pics est proportionnelle à la quantité d'acides aminés présente dans le mélange initial. Un étalonnage interne est nécessaire; on peut le réaliser par l'addition au mélange à étudier d'un ou plusieurs composés ninhydrine positifs non physiologiques, comme l'acide glucosaminique et l'aminoéthyl-cystéine. Dans les appareillages les plus perfectionnés, les résultats sont donnés automatiquement par un calculateur incorporé. Actuellement certains appareillages permettent des dosages de plus en plus rapides et de plus en plus résolutifs (55, 5, 12).

-2- La chromatographie en phase gazeuse (C.P.G)

Elle a l'avantage d'être rapide (30 à 45 minutes pour les analyses les plus longues), d'être sensible (possibilité de détecter jusqu'à 1 picomole de composé) et par conséquent, on peut utiliser de très petites prises d'essai (12). Elle peut être couplée à un spectromètre de masse (SM) pour l'analyse de la structure des composés élués (55).

La C.P.G s'adresse aux molécules présentes naturellement à l'état gazeux et à tous les composés de point d'ébullition relativement bas susceptibles d'être volatilisés par élévation de la température. Les composés se répartissent entre la phase stationnaire et la phase mobile selon un coefficient de partage. La C.P.G, sur le plan matériel se compose schématiquement d'une source de gaz, d'un système d'injection, d'une colonne située dans un four, d'un détecteur et d'un système d'enregistrement. Pour une optimisation de l'analyse, il est nécessaire de choisir les modalités chromatographiques optimales, d'où l'importance de:

- la préparation de l'échantillon,
- L'optimisation de la séparation par le choix de la colonne, de la programmation de la température et de la vitesse de la phase mobile,
- L'optimisation de la détection.

En biologie, la plupart des composés chimiques marqueurs et/ou révélateurs de maladies ne sont pas naturellement volatils, donc inadaptés sous leur forme biochimique naturelle à l'analyse en C.P.G; il faut donc les rendre volatils par transformation chimique et recourir à des méthodes de dérivation aboutissant à la formation de dérivés plus aisément chromatographiables. Les réactions chimiques les plus fréquemment utilisées consistent donc à rendre les molécules à analyser moins polaires. Pour ce faire, elles sont transformées en dérivés estérifiés, étherifiés et éventuellement oximés. Différents techniques sont utilisées:

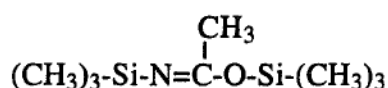
- la silylation: dont nous verrons plus loin l'intérêt
- l'alcoylation (remplacement d'un hydrogène mobile par un radical alco-yle: étherification des alcools, estérification des acides)
- l'acylation (réaction d'un cation acylium $R-C^+=O$ sur les fonctions alcools ou amines donnant naissance à des esters ou des amides).

🍏 La silylation: consiste à substituer un hydrogène labile par un groupement triméthylsilyle: T.M.S ($(CH_3)_3Si$) qui permet:

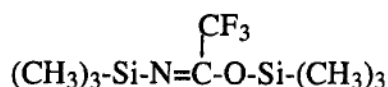
- une diminution de la polarité par suppression des liaisons hydrogènes.
- une augmentation de la volatilité.

Les réactifs les plus employés actuellement sont:

- le N-Obis-triméthylsilyl-acétamide: B.S.A



- et surtout, le bis-triméthylsilyl-trifluoroacétamide: B.S.T.F.A

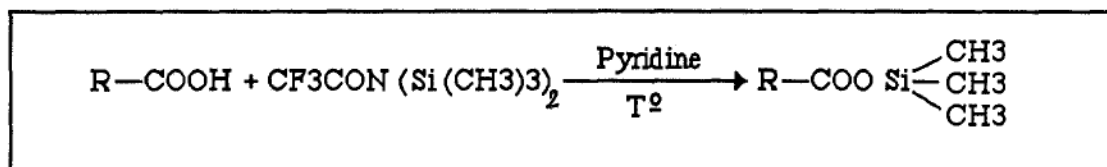


Les modalités à observer, pour que la réaction soit quantitative, peuvent se résumer comme suit: - milieu anhydre,

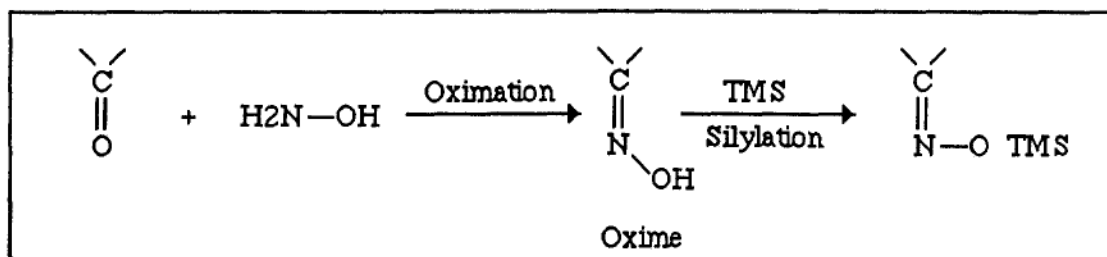
- solvant aprotique choisi en fonction de la solubilité de l'échantillon,
- temps de réaction variable,
- large excès de réactif.

L'inconvénient réside dans le risque de formation de plusieurs dérivés silylés pour un même composé, donc inexploitable en analyse quantitative.

Un exemple de silylation:



La fonction cétone est une fonction polaire, donc mal chromatographiée, elle nécessite une oximation:



Pour la détermination de la structure moléculaire des solutés chromatographiés, il est possible de coupler à la C.P.G, la technique de spectrométrie de masse.

● La spectrométrie de masse: on provoque l'ionisation d'une molécule et sa dissociation éventuelle en fragments ionisés, puis on détermine la nature et

l'abondance de l'ensemble de ces ions. Ces opérations sont effectuées à l'intérieur d'une enceinte où est maintenu un vide très poussé. L'ionisation est obtenue soit par impact électronique soit par ionisation chimique. La séparation du faisceau d'ions produits s'effectue selon le rapport de leur masse à leur charge (m/z). Le tri des ions est réalisé, grâce aux combinaisons variées de champs magnétiques ou électriques dans un analyseur de masse. L'intensité de chaque type d'ions séparés est ensuite mesurée au moyen de collecteur et enregistrée. Le spectre de masse est caractéristique du composé étudié et permet son identification et l'étude de sa structure.

Le couplage C.P.G-S.M associe la puissance de la séparation chromatographique en phase gazeuse, à la détection très sensible et spécifique de la S.M; il permet le dosage des composés organiques présents dans des mélanges complexes. Le spectromètre de masse peut être utilisé selon deux modes différents:

- en mode qualitatif permettant l'obtention du spectre de masse de chacun des solutés chromatographiés et leur identification.
- en mode quantitatif, encore appelé fragmentométrie de masse, fondée sur l'utilisation comme détecteur spécifique d'ions (37).

Ce type d'analyse implique l'utilisation d'ordinateur.

Après cette brève description des méthodes analytiques, présentons maintenant les résultats des analyses de Cécile.

ACIDE AMINE	PLASMA 1	PLASMA 2	Taux plasma-	URINE	Taux urinaire
	du 24/05/89	du 05/06/89	tique usuel	du 05/06/89	usuel
	$\mu\text{mol/l}$			$\mu\text{mol/g}$ créat	
ACIDE CYSTEIQUE	8	—	1 - 6	N.D	N.D
TAURINE	69	55	30-116	103	140 - 1592
ACIDE ASPARTIQUE	Asp + Asn	Asp + Asn	Asp + Asn	65	18 - 62
ASPARAGINE	51	71	42-72	—	< 200
HYDROXYPROLINE	—	—	< 37	—	< 115
METHIONINE SULFOXYDE	423	364	N.D	887	N.D
THREONINE	99	111	97 - 197	624	60 - 260
SERINE	157	66	101 - 177	590	184 - 440
ACIDE GLUTAMIQUE	Glu + Gln	Glu + Gln	Glu + Gln	16	< 106
GLUTAMINE	634	719	470 - 632	570	177 - 673
PROLINE	256	274	152 - 226	—	< 80
GLYCINE	135	177	181 - 293	1963	380 - 1530
ALANINE	329	391	286 - 416	412	140 - 600
CITRULLINE	30	28	20 - 34	—	< 35
ACIDE alpha-AMINO BUTYRIQUE	—	—	14 - 30	—	< 35
VALINE	207	223	213 - 283	54	26 - 115
CYSTINE	38	33	65 - 109	51	53 - 300
METHIONINE	1137	1165	21 - 35	534	18 - 142
CYSTATHIONINE	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
ISOLEUCINE	45	52	54 - 78	30	< 35
LEUCINE	98	105	109 - 153	18	18 - 97
TYROSINE	43	44	50 - 76	74	20 - 205
PHENYLALANINE	31	33	43 - 65	7	18 - 168
béta-ALANINE	—	—	N.D	—	N.D
HOMOCYSTINE	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
ORNITHINE	51	121	50 - 100	72	< 44
LYSINE	146	180	157 - 231	101	60 - 515
HISTIDINE	145	180	73 - 97	734	230 - 1354
3-METHYL HISTIDINE	—	—	< 6	204	168 - 416
ARGININE	55	41	61 - 103	N.D	< 45

Légende: N.D: non détectable

Tableau IV: AMINOACIDOGRAMMES SANGUINS ET URINAIRES DE CECILE

B) LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

-1- Les contrôles sanguins et urinaires

Un deuxième aminoacidogramme sanguin et une analyse urinaire, du 05/06/89, confirment les résultats trouvés le 24/05/89, quant à l'augmentation de la méthionine et la présence d'un acide aminé inhabituel élué en épaulement juste avant la thréonine (cf. tableau IV et figures 13 et 14).

Le profil des acides gras volatils plasmatiques est normal.

-2- Identification du métabolite inhabituel

L'identification de ce dernier est réalisée selon la méthode de GAHL (25), après réduction par le mercaptoéthanol à 100°C.

La disparition de ce pic, après réduction prouve que le dérivé en cause est le méthionine sulfoxyde et non la méthionine sulfone.

Nous les quantifions alors, en comparant la surface du pic de ce métabolite à celui d'un échantillon témoin de méthionine sulfoxyde.

Les résultats sont rapportés dans le tableau IV.

-3- Recherches des métabolites acides organiques

A la suite des premiers résultats d'acides aminés obtenus chez notre patiente, nous sommes alors tenté de rechercher les acides organiques urinaires, comme l'avaient fait précédemment FAVIER et GOUT (4, 34) dans les urines de l'enfant hyperméthioninémique, qu'ils avaient dépisté.

L'analyse chromatographique en phase gazeuse des acides organiques urinaires est donc réalisé selon le protocole suivant, utilisé au laboratoire des Maladies Métaboliques et dérivé de la méthode de LANCASTER (7, 47).

a) Protocole analytique

1- Échantillon urinaire: première miction du matin de préférence

- Prise d'essai d'un volume contenant 2,5 mg de créatinine
- Ajustement du volume de 10 ml avec de l'eau distillée
- Addition des standards internes, en solutions aqueuses alcalinées à 1 mg/ml: l'acide α -cétocaproïque, l'acide γ -phénylbutyrique.

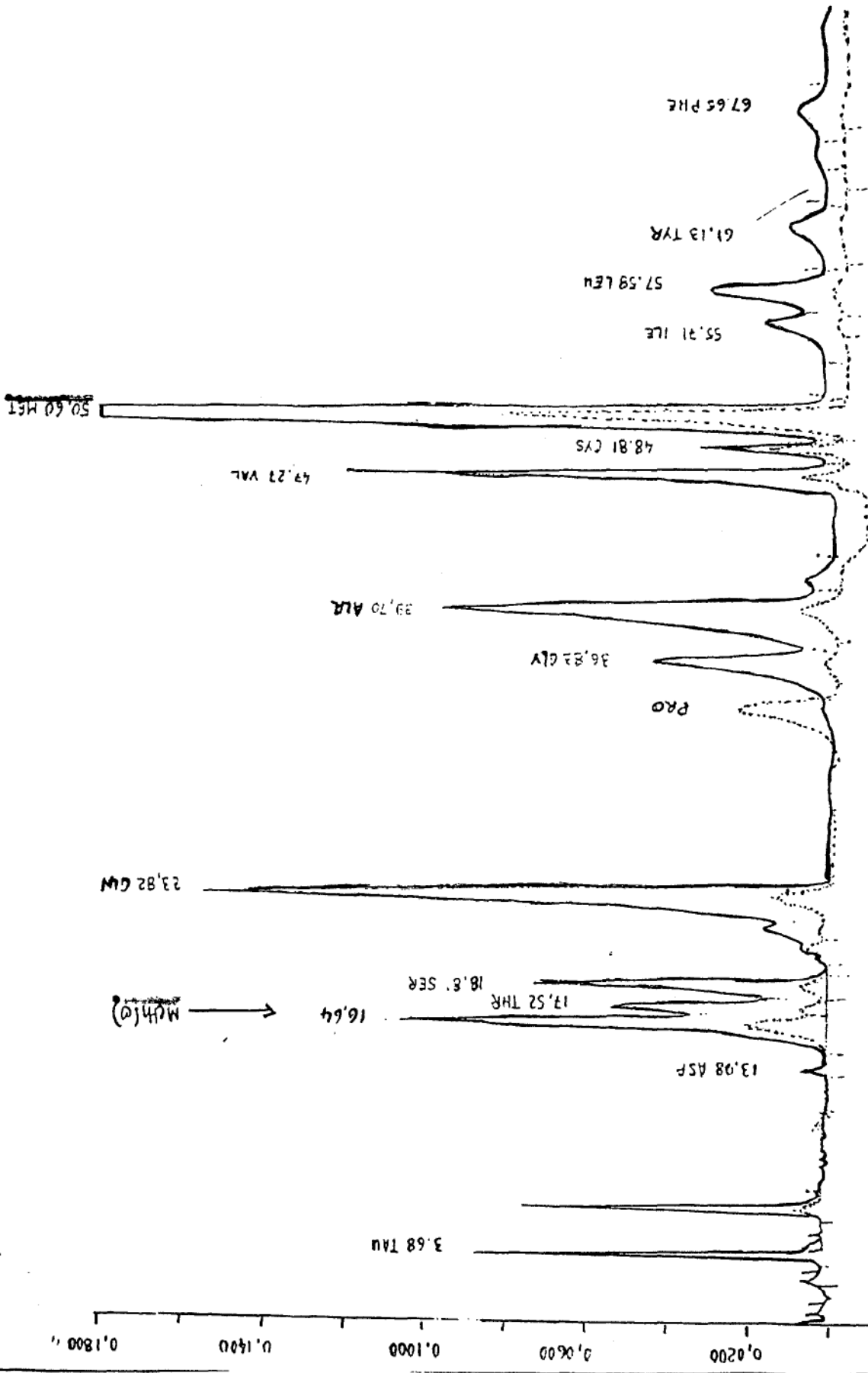


Figure 13: Première partie du chromatogramme des acides aminés de Cécile T...

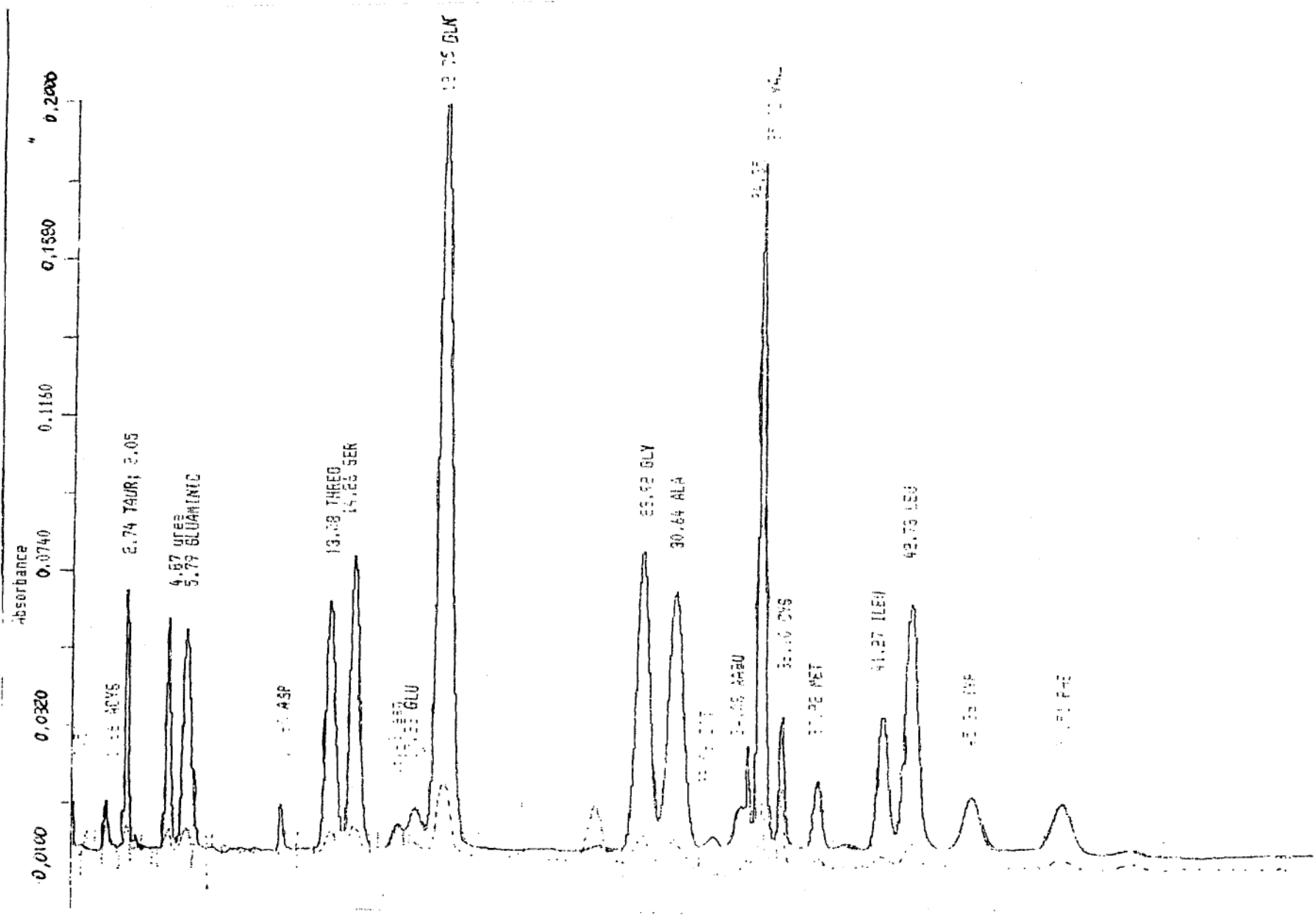


Figure 14: Première partie du chromatogramme des acides aminés d'un sujet sain du même âge que Cécile T...

2- Oximation en milieu urinaire alcalinisé

- Addition de chlorhydrate d'hydroxylamine en solution à 5 mg/ml dans la soude à 2 N: 5 ml.
- Chauffage à 60° C pendant 20 à 30 minutes.

3- Extraction des acides par l'acétate d'éthyle et l'éther diéthylique en milieu acide (pH = 1)

- Après refroidissement, acidification par addition d'acide chlorhydrique concentré.
- Saturation à l'aide de chlorure de sodium cristallisé.
- Extraction par l'acétate d'éthyle: 2 fois 10 ml, puis par l'éther diéthylique: 2 fois 10 ml, à l'aide d'un agitateur tournant, pendant 3 minutes.
- Déshydratation et filtration des extraits réunis, sur coton de verre surmonté d'une colonne de sulfate anhydre de sodium. Rinçage de la colonne à l'éther.

4- Concentration de l'extrait organique total à résidu sec

- Évaporation des solvants sous courant d'azote sec à température ordinaire.

5- Silylation de l'extrait sec en milieu pyridiné

- Addition du mélange silylant B.S.T.F.A./T.M.C.S (90/10)
- Chauffage à 60° C pendant 60 à 80 minutes au bain de sable. Les dérivés testés sont stables.

6- Injection du volume réactionnel

- Un volume de 0,5 à 1 µl de mélange réactionnel est injecté dans la colonne.

b) Les résultats de Cécile

Ces examens ont permis, la mise en évidence de différents métabolites, en concentration sanguine et/ou urinaire très importantes. Ces métabolites présents, peuvent faire penser à la mise en œuvre de la voie de métabolisation transaminative, de la méthionine.

En effet, la C.P.G couplée à la S.M des acides organiques urinaires à mis en évidence deux pics importants qui correspondent aux deux métabolites suivants:

- L'ACIDE 4-MÉTHYL-THIO-2-OXO-BUTYRIQUE (composé noté C sur les figures 15 et 17)

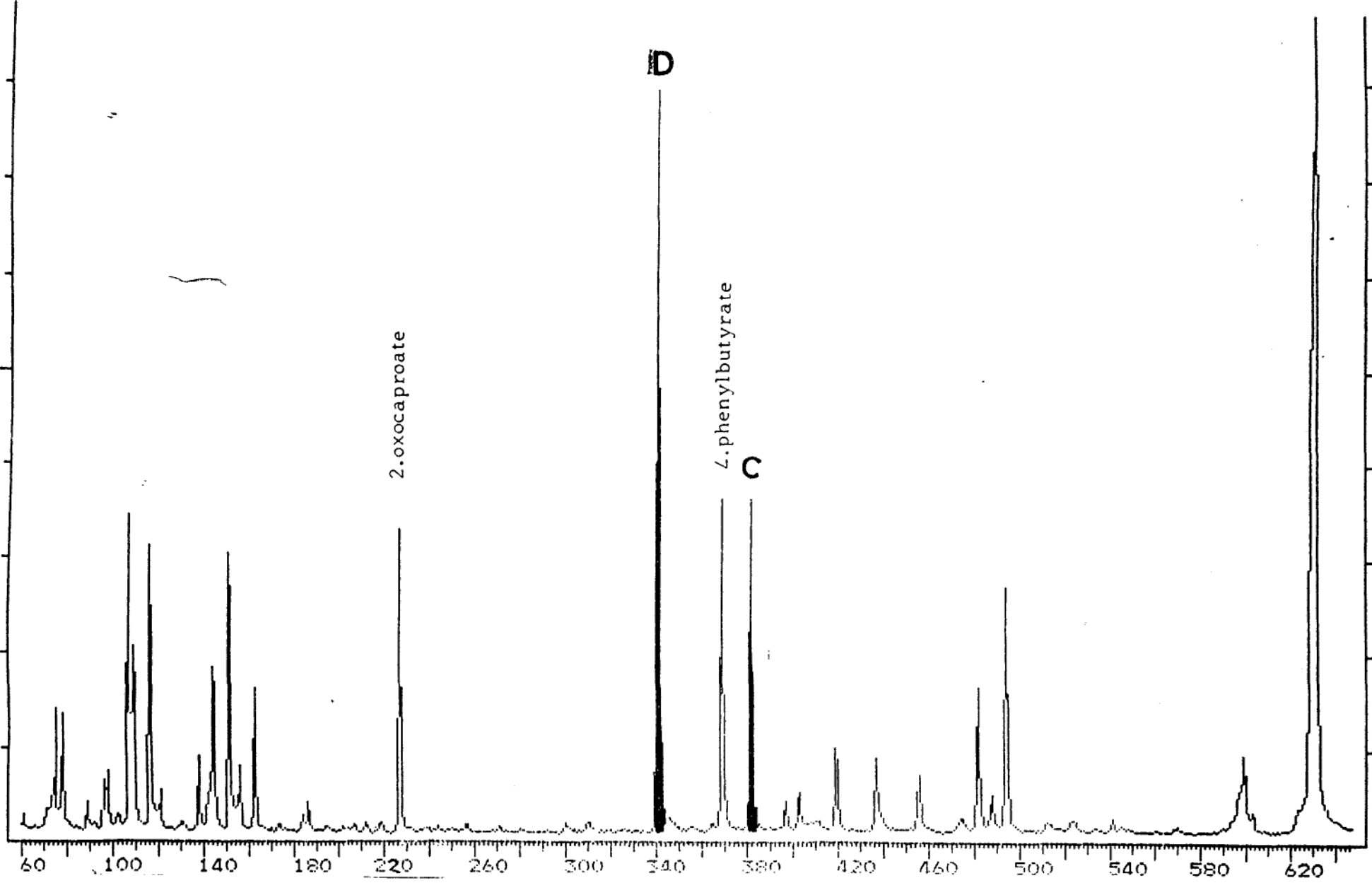


Figure 15: Profil des acides organiques urinaires de Cécile

- l'ACIDE 4-MÉTHYL-THIO-2-HYDROXYBUTYRIQUE (composé noté **D** sur les figures 15 et 19)

Ces deux composés ne sont pas détectables dans les urines de sujets sains.

La chromatographie des métabolites volatiles, nous révèle la présence en quantité importante de DISULFURE DE DIMÉTHYLE (composé noté **E** sur les figures 16 et 20). Nous pensons que ce composé est à l'origine des odeurs de choux, des urines de Cécile.

Les identifications des composés **C** et **D** ont été réalisées en comparant les spectres de chacun d'eux, à ceux d'étalons que nous avons chromatographiés par ailleurs. Le disulfure de diméthyle a été identifié, en comparant le spectre obtenu avec le spectre tabulé de la librairie N.B.S (figures 17, 18, 19 et 20).

-4- Épreuve de charge en méthionine

La démarche logique pour arriver au diagnostic de certitude de la maladie, est alors de déterminer l'activité enzymatique de la M.A.T sur ponction biopsique de foie de l'enfant.

Malheureusement cette biopsie a été refusée. C'est pourquoi, dans un souci d'avancée diagnostique, nous avons alors proposé une épreuve de charge en méthionine: le seul cas français précédemment dépisté avait, en effet fait l'objet d'une telle procédure. Il est donc pour nous une référence et un moyen de comparaison.

Le protocole suivi est celui de SARDHARWALLA (68)

a) Le protocole de l'épreuve de charge

Patients et témoins sont soumis à un jeûne de 12 heures, précédent une charge orale unique en L-méthionine. La dose orale administrée est de 100 mg/kg de poids corporel en L-méthionine. L'administration de cette dose correspond au temps T_0 du test. Des prélèvements de sang sont réalisés avant l'administration de cette dose (T_0) puis 1H, 2H, 4H, 6H, 9H, 12H, 24H et 48H après la fin de l'absorption de la dose de charge. Les urines sont recueillies à T_0 , T_8 , T_{16} , T_{24} et T_{48} , pour l'analyse des acides aminés. Les prélèvements sont réfrigérés et apportés rapidement au laboratoire.

E

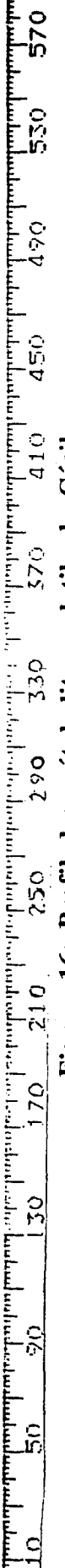


Figure 16: Profil des métabolites volatils de Cécile

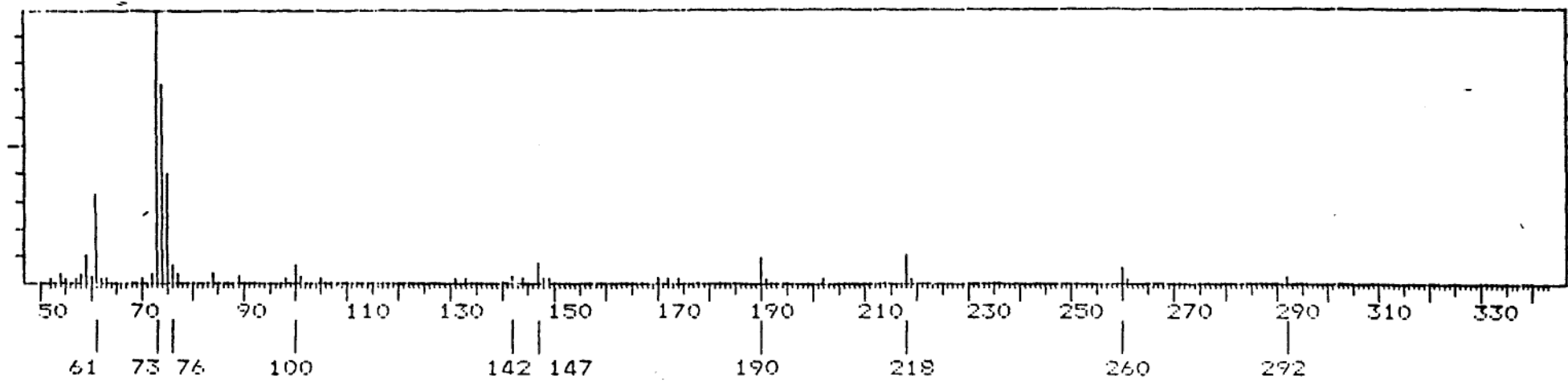


Figure 17: Spectre de masse du pic urinaire C

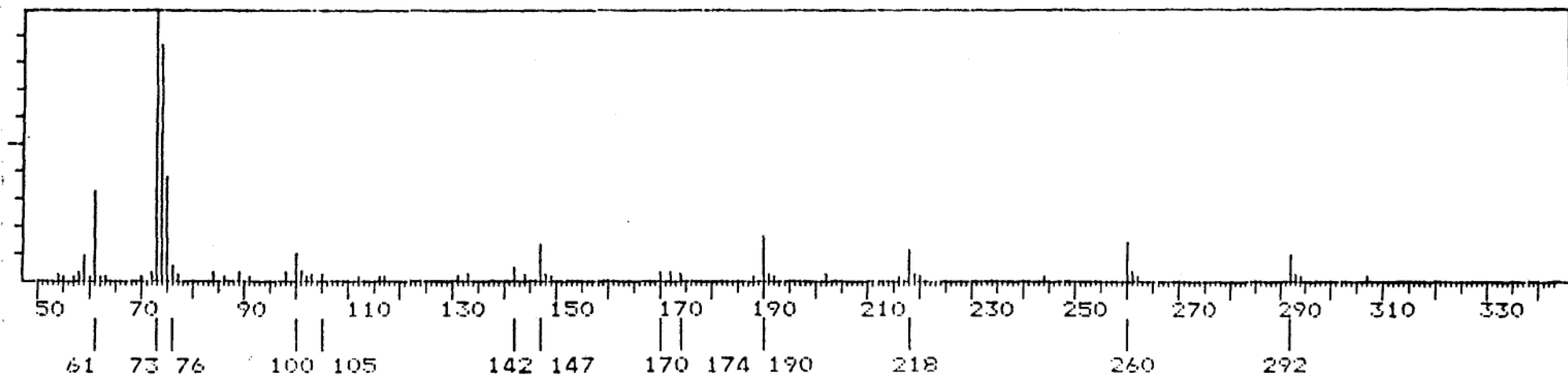
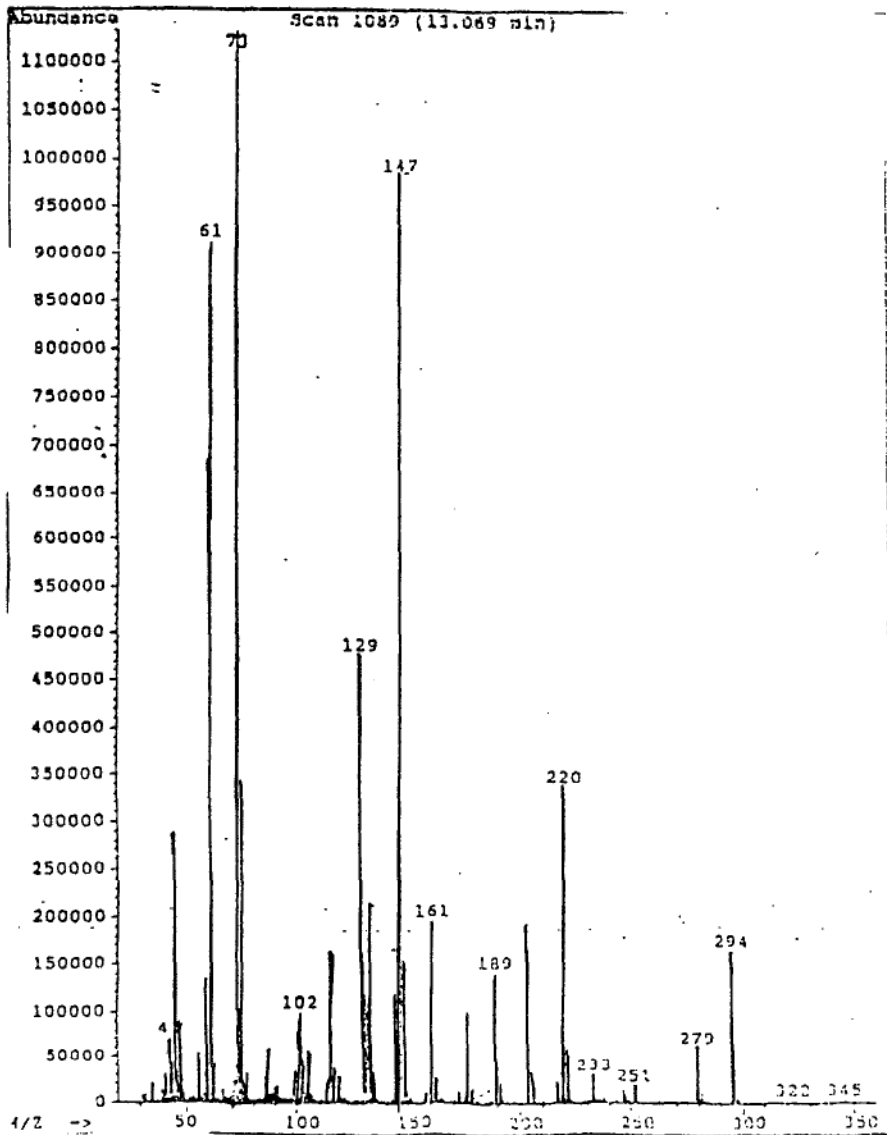
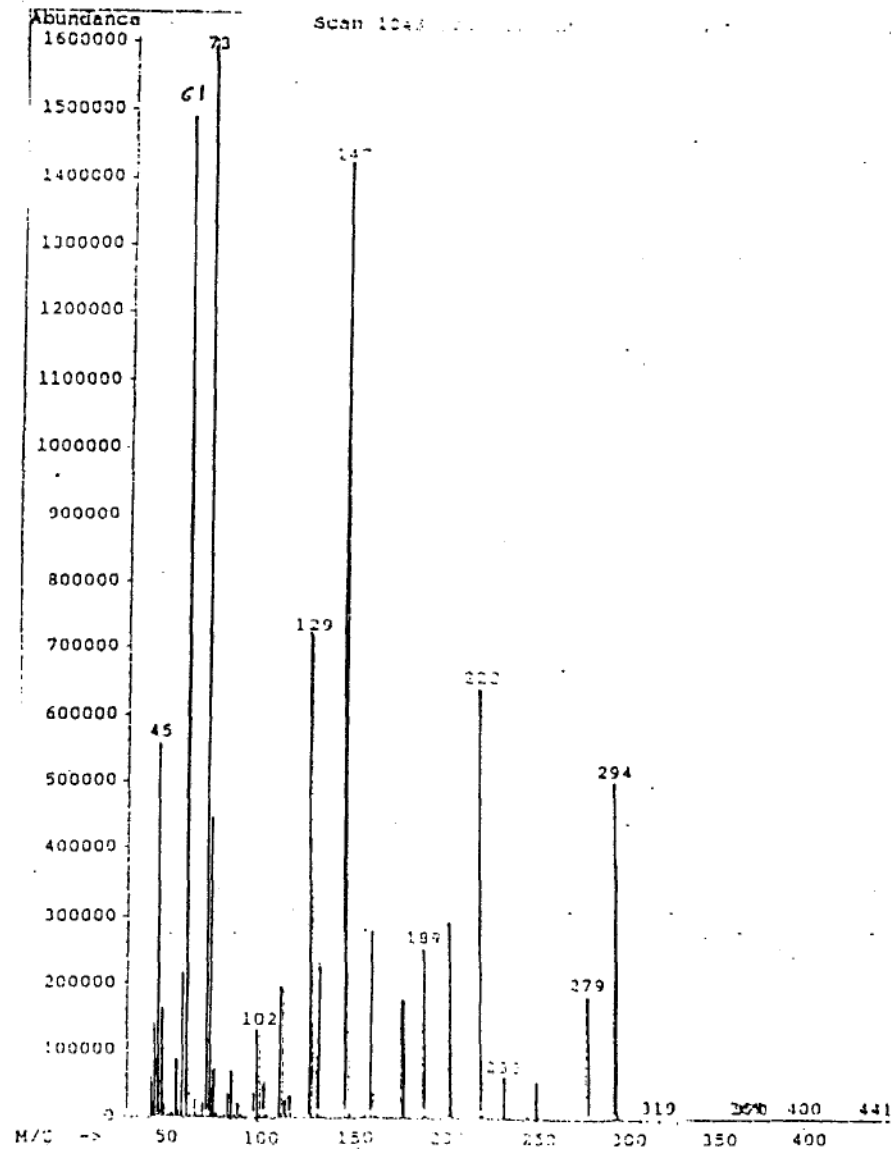


Figure 18: Spectre de masse standard du 4-méthylthio-2-oxobutyrates



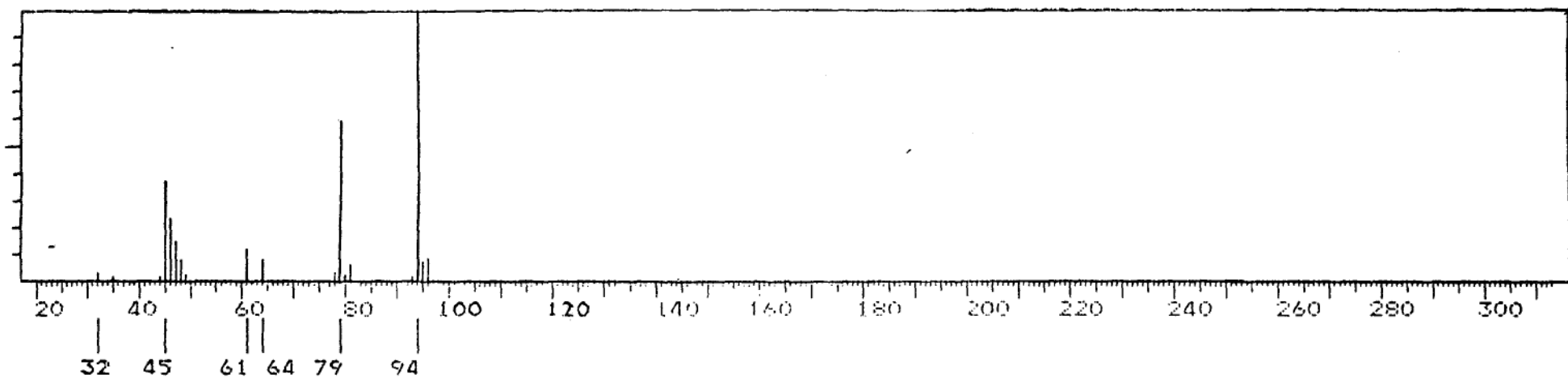
Pic D



4-méthylthio-2-hydroxybutyrate

Figure 19:

Spectre de masse du pic urinaire D et spectre de masse standard
du 4-méthylthio-2-hydroxybutyrate



SPECTRE NUMERO: 797
 DISULFIDE, DIMETHYL C₂H₆S₂ 94 F624920

MASSE	INTENS.	MASSE	INTENS.	MASSE	INTENS.	MASSE	INTENS.
15	16-31	16	0-1	32	2-3	33	2-3
45	32-63	46	32-63	48	8-15	61	8-15
64	8-15	66	0-1	79	32-63	81	4-7
94	100	96	8-15				

Figure 20:

Spectre de masse du pic urinaire E et spectre tabulé du disulfide de diméthyle de la librairie NBS

b) Les résultats chez des témoins sains

La charge conduit à une flèche hyperméthioninémique de l'ordre de 1000 $\mu\text{mol/l}$ en 1 heure et à un retour au taux de base en 24 heures, selon les figures 21 et 23. La concentration en cystine ne varie pas au cours du temps, malgré la charge en méthionine et le méthionine sulfoxyde reste non détectable.

c) Les résultats chez Cécile T... (figure 22 et 23)

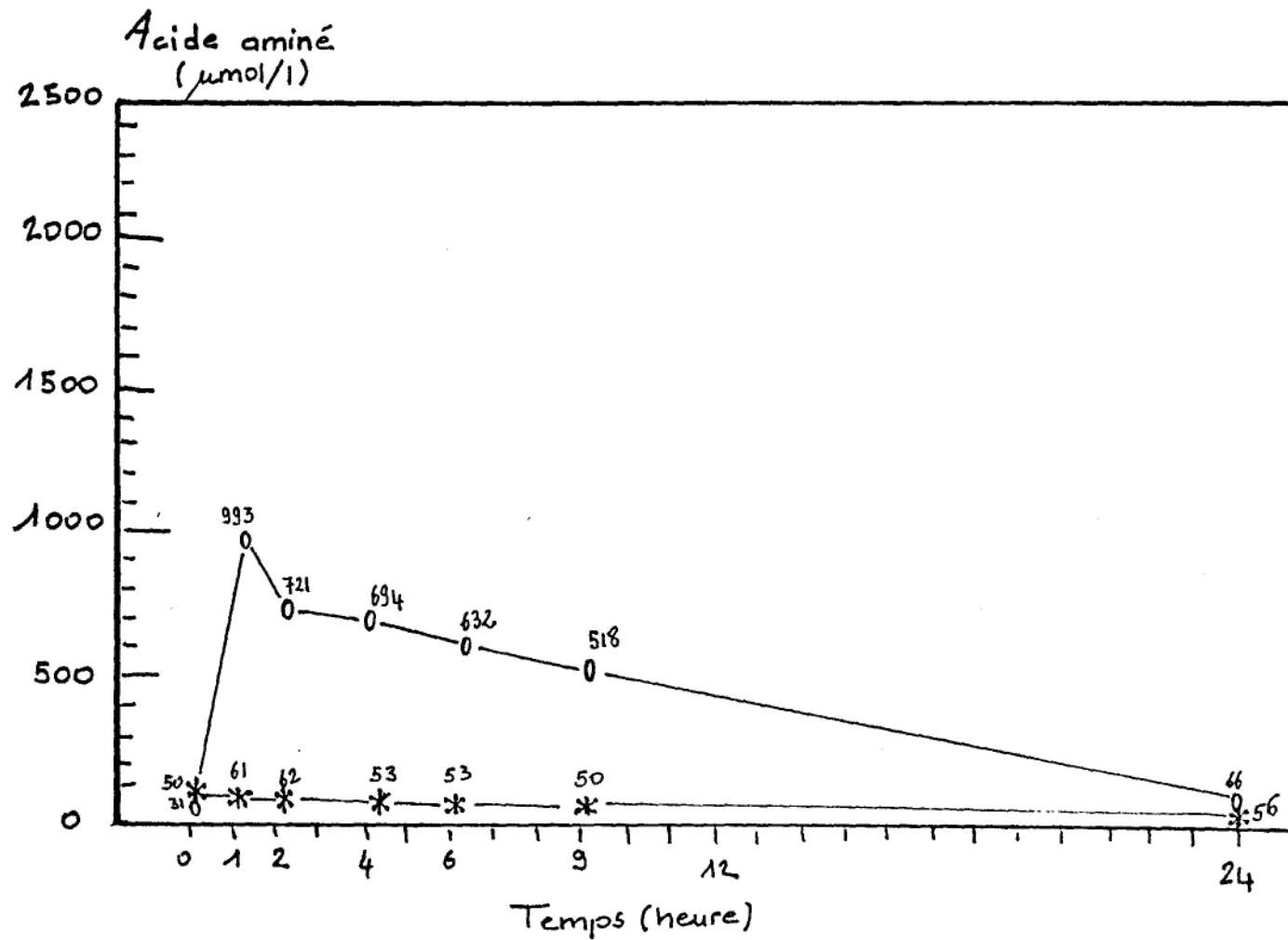
La concentration en méthionine avant l'administration de la charge en méthionine est de 1316 $\mu\text{mol/l}$ (chez le témoin, la valeur initiale est de 31 $\mu\text{mol/l}$). Après la charge, on note une augmentation progressive de cette concentration jusqu'à la 4^{ème} heure, où elle atteint la valeur de 2129 $\mu\text{mol/l}$. Il y a ensuite une régression très lente, car à T₂₄ la méthioninémie est encore de 1788 $\mu\text{mol/l}$ et le retour à la valeur initiale n'est pas observé à la 48^{ème} heure (1530 $\mu\text{mol/l}$). Le taux de cystine n'a pas varié durant l'épreuve, comme chez le témoin.

d) Les résultats chez le témoin malade (figure 24)

Par comparaison, les résultats obtenus en 1970 chez Laurent D... (34) atteint de déficit hépatique en méthionine-adénosyl-transférase, montrent des taux de méthioninémie et leur évolution, au cours du test, similaires à ceux de Cécile.

On a effectué chez Cécile, en parallèle au dosage de la méthionine sanguine et urinaire, le dosage du méthionine sulfoxyde (figure 22). Il y a une augmentation de la concentration en méthionine sulfoxyde jusqu'à la 24^{ème} heure après la charge et ensuite la régression est très lente. A 48 heures, après la charge, la dose de méthionine sulfoxyde est encore de 414 $\mu\text{mol/l}$ alors que sa valeur initiale (à T₀) est de 266 $\mu\text{mol/l}$.

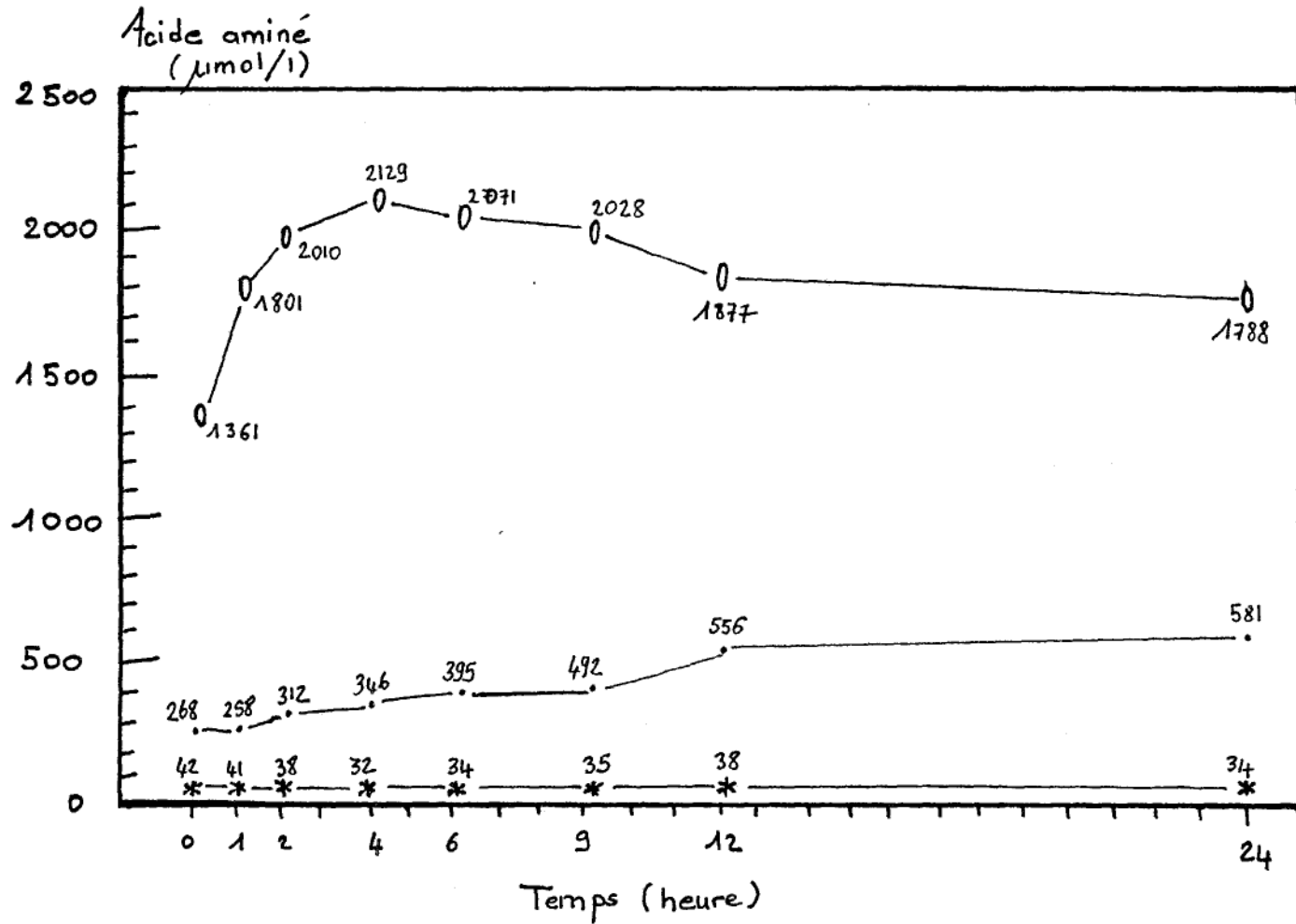
Le test de charge apporte donc une preuve supplémentaire du dysfonctionnement du métabolisme de la méthionine chez Cécile T... comme il l'avait fait chez Laurent D... (34).



Légende: o — Méthionine plasmaticque
* — Cystéine plasmaticque

Figure 21:

TEST DE CHARGE EN MÉTHIONINE (100 mg/kg)
CHEZ UN TÉMOIN SAIN
(SELON SARDHARWALLA, 1974)



Légende:
 *— Cys. Plasmatic
 — Met (0). Plasmatic
 O— Met. Plasmatic

Figure 22:

TEST DE CHARGE EN MÉTHIONINE (100 mg/kg)
 (SELON SARDHARWALLA, 1974)
 DE CÉCILE T...

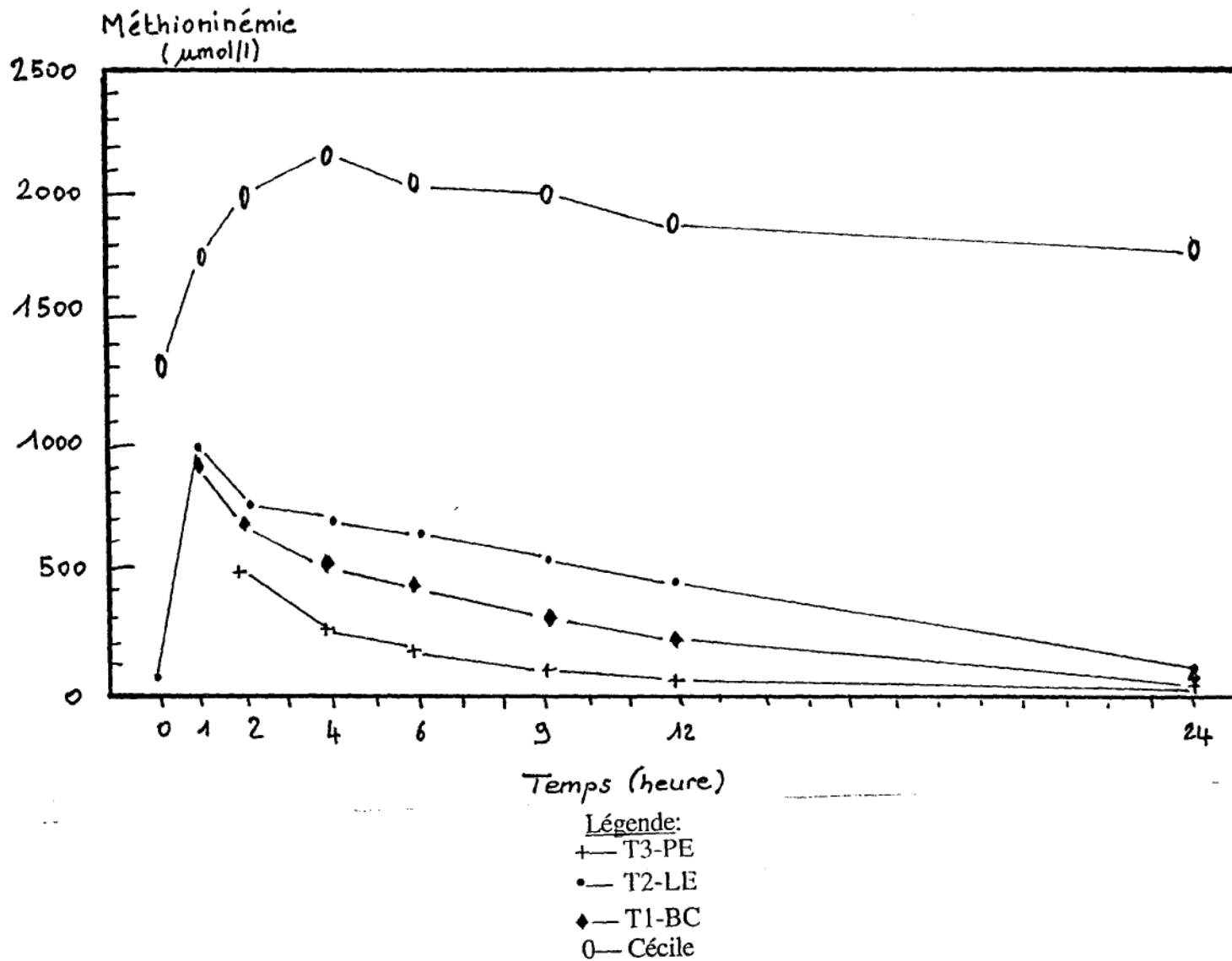
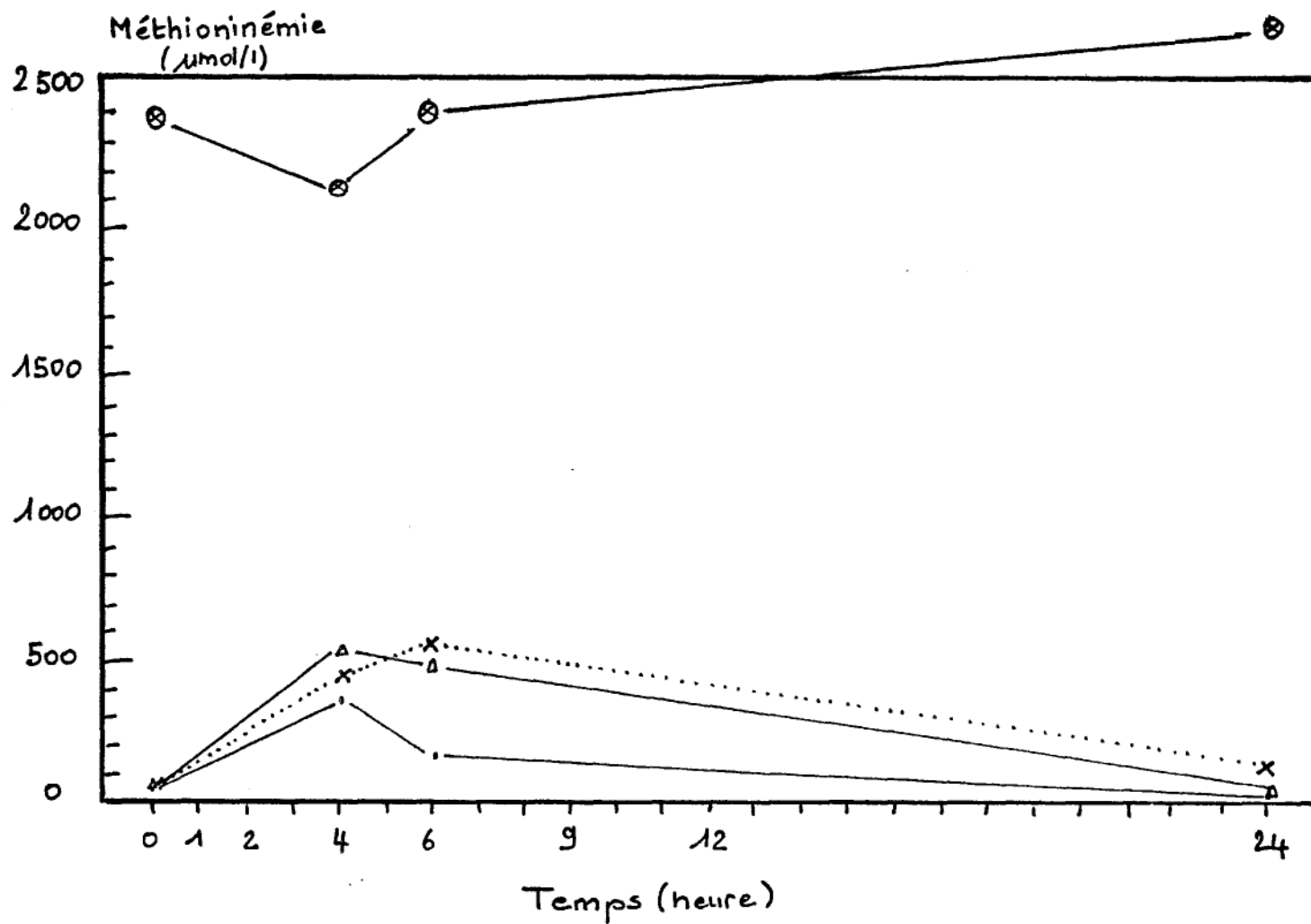


Figure 23:

TEST DE CHARGE EN MÉTHIONINE (100 mg/kg)
(SELON SARDHARWALLA; ARCH. DIS. CHILD. 1974)
COMPARAISON DES RÉSULTATS DE CÉCILE T... ET DE 3 TÉMOINS



Légende:
 — Frère D
 Δ— Mère-M
 x— Père-C
 ⊗— Laurent

Figure 24:

TEST DE CHARGE EN MÉTHIONINE (100 mg/kg)
 DE LAURENT D... DE SES PARENTS ET DE SON FRÈRE

CHAPITRE V

DISCUSSION

V- DISCUSSION

A la suite de ces investigations, la discussion doit s'établir à trois niveaux différents:

- 1- Le diagnostic de la maladie de Cécile
- 2- La pathogénie.
- 3- La conduite thérapeutique à tenir.

A) DISCUSSION SUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

Que peut-on affirmer des anomalies observées chez Cécile ?

Elle a une hyperméthioninémie associée à des troubles neurologiques de type troubles du comportement et retard intellectuel, et à une odeur caractéristique de ses urines.

Cette hyperméthioninémie s'accompagne d'une surcharge plasmatique et urinaire de méthionine sulfoxyde et d'acide 4-méthyl-thio-2-oxo-butérique urinaire.

En se référant au tableau II p. 12, on peut donc déjà éliminer les 6 premières circonstances causales d'hyperméthioninémie. Restent les hyperméthioninémies dites "isolées" (tableau V p. 72).

- Comme Cécile n'est pas atteinte de myopathie, le type II n'est pas envisageable, d'autant plus qu'elle n'a pas "d'hyperfolatémie".

- Le diagnostic différentiel entre le Type I et le Type III fait référence à la présence ou non d'acides organiques dérivés de la méthionine dans les urines, et à la présence ou non d'un défaut de l'activité enzymatique de la méthionine-adenosyl-transférase hépatique.

- La clé du diagnostic de certitude est bien sûr la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau cellulaire, mais n'étant pas accessible chez Cécile (cf. plus haut). Ce paramètre ne peut pas être utilisé ici.

- Notre attention s'oriente alors sur les métabolites urinaires, pour essayer d'affirmer notre diagnostic.

- Chez Cécile, on retrouve la méthionine sulfoxyde comme chez tous les patients atteints d'hyperméthioninémie de type I.

- Comme dans le cas de GOUT (34) et de GAHL (26), on retrouve chez elle du 4-méthyl-thio-2-oxo-butérate.

Par ailleurs, chez ces deux patients, on constate aussi la même odeur caractéristique des urines.

Auteur	Dépistage	con-sangui-nité	Gros-sesse Naissance	Péri-nato-logie	Baisse Q	Autres troubles	Met. plasma. µmol/l	Met. (O)	4CH3SH2 oxobuty.	Vit. B9	Odeur	Biolo. Hépat. coag.	M.A.T. hépatique	microscopie électronique	t. de charge en Met.	Régime	Evolution
GOUT 34 thèse74 Publi77	Garçon N.né Grenoble	⊖	N	Trbles gastr-iques	⊖	⊖	~ 800 5 ème jour		↑	?	+++	N	32% 8% (autre méthode)	?	aN	+	+
GAULL 30;31 Publi 1974 1981	Fille N. né Ohio 1	⊖	N	N	⊖	⊖	1280 5 mois	↑		X2	⊖	N	8%	aN Memb.Ext. Mito. ↑ REL	?	+	+
	Garçon N.né RFA 2	⊖	N	N	⊖	⊖	583 1 mois	↑		?	⊖	N	10%	aN Memb.Ext. Mito. ↑ REL	?	(+?)	+
	Fille N.né Ohio 3	⊖	N	N	⊖	⊖	1020 3 sem.	↑		?	⊖	N	11%	aN ±memb.Ext. Mito. ↑ REL	?	(+?)	+
	Fille N.né Italie RFA 4	⊖	N	N	⊖	⊖	250 400 2 sem.	↑		?	⊖	N	17%	aN ±memb.Ext. Mito. ↑ REL	?	(+?)	+
GAHL 26;6 Publi87	Homme 31 ans Washington	⊖	N	N	⊖	Insuff. Aorti- -que	716 31 ans	↑	↑	?	++	N	28%; 7% (autre méthode)	aN ±↑ REL	?	⊖	+
Cécile T...	Fille 14 ans Grenoble	+	N	N±	+	Myope	1137 14 ans	↑	↑	N	+	N	?	?	aN	⊖	+
																	(QD)

Légende : p.22

TABLEAU V : COMPARAISON DES DONNEES DE LA LITTERATURE AVEC NOTRE CAS

— De plus, l'épreuve de charge en méthionine réalisée chez le patient français alors âgé de 2 mois, s'apparente beaucoup à celle que l'on a réalisée chez Cécile.

Nous pouvons donc penser, que ces cas sont biologiquement tous proches de celui de notre patiente. Et, quand nous nous référons aux récents travaux sur le métabolisme de la méthionine (BENEVENGA (11) et BLOM (6)) et à la mise en évidence de la voie transaminative, les nouveaux métabolites urinaires que nous trouvons dans les urines de Cécile nous confortent dans notre hypothèse de déficit en M.A.T chez elle.

En effet, un blocage métabolique de la voie principale conduit naturellement à l'augmentation du flux métabolique de la voie secondaire et donc à l'augmentation des métabolites comme (cf. figure 12 p. 45): le 4-méthyl-thio-2-hydroxybutyrate et le disulfure de diméthyle.

Ces composés soufrés n'ont jusqu'à présent jamais été mentionnés dans les cas d'hyperméthioninémie de type I. Mais étaient-ils présents en quantité décelable chez les enfants presque toujours dépistés en période néonatale ? Ou bien les a-t-on recherchés activement, comme chez le patient de GAHL (26), dont le diagnostic a pu être affirmé rapidement par le dosage de l'activité en M.A.T ? La recherche et la mise en évidence de ces métabolites sont-elles utiles chez ces patients, puisque leur déficit enzymatique n'entraîne pas ou peu de symptômes cliniques ?

B) DISCUSSION SUR LA PATHOGÉNIE

Comment relier les troubles cliniques observés chez Cécile et les anomalies biochimiques ?

En effet, tous les cas d'hyperméthioninémie de type I jusqu'à présent décrits, sont bien portants. Aucun n'a de troubles neurologiques.

Seule, Cécile a un retard intellectuel. Seule, elle présente des troubles du comportement.

- Y-a-t'il une relation entre les métabolites urinaires retrouvés chez elle et ses troubles cliniques ?

- Ces métabolites sont-ils évocateurs ou marqueurs d'un déficit plus intense au niveau de la M.A.T (inférieur à 8 %) ? Sont-ils en relation avec un double déficit, l'un au niveau de la voie principale du métabolisme de la méthionine (au niveau de la M.A.T), l'autre au niveau de la voie secondaire transaminative ?

Ces questions restent sans réponse.

En effet, le cas de Cécile est bien différent des autres cas, dépistés en période néonatale et mis alors à des régimes appauvris en méthionine. Mais que dire alors du cas de cet adulte, chez qui l'hyperméthioninémie et le déficit en M.A.T hépatique n'ont été repérés qu'à l'âge de 31 ans, parce qu'il se plaignait simplement d'une haleine nauséabonde (GAHL (26)) ?

Les différents signes cliniques observés chez les déficients en méthionine-adénosyl-transférase ne sont pas aussi caractéristiques que ceux observés chez les patients homocystinuriques, par exemple. Ce manque de données, est peut-être dû au nombre restreint de cas cliniques décrits. La majeure partie des connaissances acquises, sur les troubles du métabolisme des acides aminés soufrés, est issue des études accomplies sur l'homocystinurie.

GOUT (34) dans son observation conclut que l'hyperméthioninémie n'est pas toxique par elle-même.

Par contre, l'hyperhomocystinémie induite de façon expérimentale, a une toxicité directe, particulièrement sur le foie, le pancréas, le cerveau et le système cardiovasculaire.

PERRY et coll. (64) ont constaté que les patients homocystinuriques, ayant une forte concentration en homocystine plasmatique, sont plus sévèrement affectés cliniquement que ceux dont les concentrations en homocystine sont relativement basses. Ces derniers patients ont généralement, de hautes concentrations plasmatiques en méthionine. Ils concluent aussi, que l'homocystine, l'homocystéine ou d'autres dérivés inhabituels présents chez les patients homocystinuriques, peuvent causer plus de dommage que de hautes concentrations en méthionine.

L'incidence de la prise excessive de méthionine ou d'homocystine (57, 74), a été étudiée chez le rat, il est alors constaté un retard de croissance, des changements métaboliques et morphologiques. Mais ces constatations n'ont pas été décrites chez les patients déficients en cystathionine- β -synthase. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'homocystine seule, ou d'homocystine et de méthionine conduit à une diminution de la concentration cérébrale de beaucoup d'acides aminés (tels la phénylalanine et la tyrosine), et des métabolites fonctionnels de ces acides aminés, particulièrement le GABA, la dopamine et la noradrénaline. Ces effets peuvent être dus à un trouble du transport des acides aminés dans le cerveau. Un effet inhibiteur sur la

synthèse des protéines cérébrales est observé, reflétant probablement un défaut général de la biodisponibilité des acides aminés constitutifs. La chute des concentrations cérébrales des neurotransmetteurs est suffisante à elle seule pour générer des dysfonctionnements cérébraux. Des études sur la variation des acides aminés plasmatiques au cours d'hépatites graves avec encéphalopathies (15, 24) aboutissent aux mêmes conclusions. On soupçonne une accumulation intra-cérébrale de neurotransmetteurs altérés (15).

L'homocystéine est à l'origine de convulsions lors d'expérimentations animales (57), convulsions de nature similaire à celles observées lors d'homocystinurie. La méthionine, seule n'induit pas de crise, mais rehausse le nombre de crises dues à l'homocystéine (57).

La cystathionine peut aussi être impliquée dans la déficience mentale (observée chez les homocystinuriques) (10, 74). Chez un sujet sain, la cystathionine est présente en forte concentration, dans le lobe occipital du cerveau. Le développement normal du cerveau, dépend du maintien du niveau de cystathionine intra-cérébral. Or, chez les homocystinuriques, la cystathionine est déficitaire dans le tissu cérébral. Chez les hyperméthioninémiques aucune mesure de la cystathionine cérébrale n'a jusqu'ici été mise en œuvre. Que penser du taux cérébral de la cystathionine lors du déficit en M.A.T ?

D'autres mécanismes pathogènes peuvent être invoqués: l'élévation de la méthionine entraîne une diminution de l'apport d'ATP au cerveau par formation importante de S-adénosyl-méthionine, ou qui pourrait agir par formation de dérivés méthylés toxiques (15). Comme la réaction d'activation de la méthionine est partiellement bloquée chez les déficients en M.A.T, on peut considérer qu'il y a une faible consommation d'ATP, ce qui pourrait expliquer l'absence de symptômes chez ces patients.

Des études récentes soulignent le rôle que pourrait jouer la S-adénosyl-méthionine (S.A.M), dans les atteintes neurologiques. SURTEES et coll. (72) ont suivi trois enfants atteints de troubles métaboliques divers: trouble du métabolisme des méthyl-folates, trouble du métabolisme des méthyl-cobalamines et hyperméthioninémie. Chaque patient présente une myélinisation cérébrale anormale. En fait, les changements observés sont le résultat d'une démyélinisation plutôt qu'un délai de myélinisation. Le mécanisme de démyélinisation est inconnu, mais la voie de transfert de méthyle est impliquée. Chez ces trois enfants, la seule anomalie remarquée dans le liquide céphalo-rachidien (L.C.R), est une faible concentration en S.A.M. Le traitement par apport de S.A.M, a permis une amélioration clinique, une remyélinisation apparente et une augmentation de la concentration de la S.A.M dans le L.C.R, à des valeurs normales.

TUDBALL et coll. (74) évoquent aussi, une chute de stock de myéline chez les patients homocystinuriques, au cours d'examens post-mortem. La diminution du rapport S.A.M sur S-adenosyl-homocystéine (S.A.H) affecterait les réactions de transméthylation.

La S.A.M est le seul donneur de méthyle inclus dans le métabolisme des neurotransmetteurs (46) tels: la norepinéphrine, la dopamine et la sérotonine. Comme ces neurotransmetteurs sont tous impliqués dans la pathogénèse des désordres affectifs, la S.A.M est proposée comme agent antidépresseur, mais il existe actuellement peu de résultats comparatifs (46).

En 1990, LABRUNE et coll. (45) décrivent les cas cliniques de trois enfants, d'une même famille, hyperméthioninémiques et ayant une intolérance absolue à la méthionine. Ces enfants présentent un défaut de croissance, un retard mental et moteur, une dysmorphie faciale, des dents et des cheveux anormaux et une myocardiopathie. L'activité hépatique de la S-adenosyl-homocystéine-hydrolase est diminuée de 80 % par rapport à la normale. Ces caractéristiques cliniques et biochimiques diffèrent de celles des hyperméthioninémies décrites précédemment et représentent une nouvelle forme de désordre inné du métabolisme de la méthionine. Dans ce désordre, l'accumulation de S.A.H (substrat de l'enzyme), inhiberait la transméthylation et ainsi causerait l'accumulation de S.A.M. Les auteurs remarquent que, leurs patients excrètent une quantité anormale de S.A.M, et par ailleurs un faible taux d'A.T.P est retrouvé dans les érythrocytes, même lorsque les patients sont nourris avec une diététique restrictive en méthionine. Ils émettent l'hypothèse que les effets pathogènes engendrés par ce déficit métabolique chez leurs patients peuvent être dus à la capture de l'A.T.P par une synthèse excessive de S.A.M.

D'autres métabolites peuvent être impliqués dans la genèse des désordres cérébraux, tels les sous-produits de la voie transaminative de la méthionine. Le méthanethiol a été décrit, par BLOM et coll. (6), comme agent pathogène lors d'encéphalopathies hépatiques.

Pour conclure, il semblerait que l'apport de S.A.M pourrait avoir un effet bénéfique dans le cas de déficit en M.A.T et au contraire certain(s) métabolite(s) de la voie transaminative auraient un effet pathogène.

C) DISCUSSION SUR LA CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Les références bibliographiques traitant des mesures thérapeutiques appliquées au cas de déficit en M.A.T sont pratiquement inexistantes, hormis dans la thèse de GOUT (34). Ceci n'est pas surprenant: en effet, d'une part le patient de GAHL (26) est normal à l'âge de 31 ans, d'autre part selon MUDD (58) au mois 3 des patients dépistés en période néonatale sont, eux aussi, normaux du point de vue clinique et staturo-pondéral, à l'âge de 7 ans 1/2, 12 ans et 13 ans.

Aucun de ces patients n'a suivi de traitement restrictif.

Cependant le patient de GOUT (34) par exemple, a suivi un régime pauvre en méthionine, en période néonatale. Le principe de ce traitement, comme dans toutes maladies métaboliques, a consisté en un régime contrôlé en substrat non métabolisé (ici la méthionine). Le but étant de normaliser le taux de ce substrat dans le plasma. Par ailleurs, une supplémentation en produit déficitaire situé en aval du bloc avait été associée, notamment en cystine.

Cet apport restreint en méthionine devrait permettre une croissance correcte et un bilan azoté positif.

La méthionine entrant dans la constitution de toutes les protéines naturelles, ceci revient à limiter l'apport protéique en assurant les besoins par des produits de remplacement, sans oublier que:

— La méthionine est un acide aminé essentiel, l'apport minimum indispensable est évalué à 35-45 mg/kg/jour chez le nourrisson sain,

— La cystéine, lors de régime pauvre en méthionine devient un acide aminé essentiel et doit être fournie en supplément. L'apport journalier en cystine est de 150 à 200 mg/kg pour une croissance normale.

Pour Cécile, à l'âge où elle a été dépistée, quelle peut-être la conduite à tenir ?

Un régime tel qu'il avait été préconisé chez le patient de GOUT (34) n'est certainement pas concevable, vu son âge, son développement staturo-pondéral. Par contre, la S.A.M, préconisée par SURTEES (72) pourrait être l'indication, puisque chez les 3 patients chez qui ce traitement a été essayé, une amélioration de l'état clinique, une remyélinisation et la réapparition de la S-Adénosyl-méthionine dans le L.C.R, ont été observés.

Peut-être le retard intellectuel et les troubles du comportement de Cécile, pourraient bénéficier de ce traitement, malheureusement cet essai thérapeutique n'a pas pu être mis en place.

En résumé, au niveau diagnostic: la forte odeur de chou bouilli de l'urine, la mise en évidence de plusieurs intermédiaires de la voie transaminative de la méthionine et le résultat du test de charge, plaident en faveur du déficit en méthionine-adénosyl-transférase hépatique, chez Cécile.

Au niveau pathogénie: il est possible, qu'elle ait une faible concentration cérébrale en S-adénosyl-méthionine, or la S.A.M est capitale pour la myélinisation ainsi que pour la synthèse des neurotransmetteurs. De plus, la présence de métabolites de la voie de métabolisation secondaire de la méthionine, peut faire penser que le méthane-thiol s'accumule aussi, chez Cécile, or ce dernier aurait un effet pathogène (6).

Enfin, au niveau thérapeutique: il semble, d'après les travaux de SURTEES (72) que l'apport en S.A.M serait une bonne indication.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

L'hyperméthioninémie de type I ou hyperméthioninémie par déficit en méthionine-adénosyl-transférase est un trouble métabolique héréditaire rare, 6 cas sont actuellement recensés, depuis 1974.

Nous avons eu l'opportunité de dépister un cas d'hyperméthioninémie. Dans un but diagnostique et thérapeutique, notre souci a été de classer cette hyperméthioninémie, à l'aide des connaissances bibliographiques et d'analyses chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse, car la biopsie hépatique utile à la mise en évidence de l'éventuel déficit enzymatique nous a été refusée.

Pour orienter nos recherches, nous avons tenu compte des éléments cliniques suivants: Cécile a un retard mental, des troubles relationnels, une surdité de transmission, une légère myopie sans autre anomalie du cristallin et ses urines ont une forte odeur de chou bouilli. Les éléments biologiques d'orientation sont constitués par les aminogrammes sanguin et urinaire qui révèlent une accumulation de méthionine accompagnée de la présence anormale de méthionine-sulfoxyde.

L'étude bibliographique, nous a permis de compléter l'orientation diagnostique en éliminant les unes après les autres les diverses circonstances susceptibles de causer une telle surcharge en méthionine.

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse nous a permis par ailleurs de reconnaître le 4-méthylthio-2-oxobutyrate déjà retrouvé dans d'autres cas et de plus le 4-méthylthio-2-^{hydroxy}butyrate et le disulfure de diméthyle, des métabolites dont l'origine pourrait être la voie transaminative accessoire.

Le diagnostic d'hyperméthioninémie de type I est-il pour Cécile établi définitivement ? Ses troubles relationnels et son retard mental sont-ils en relation directe avec le déficit enzymatique suspecté ?

Des essais thérapeutiques seront-ils un jour acceptés ?

Pour Cécile, nous le souhaitons vivement.

ANNEXE

ANNEXE

-1- ACIDES GRAS VOLATILS: ce sont les acides carboxyliques de condensation en carbone inférieur à 6, leur point d'ébullition est inférieur à 200° C, par exemples: l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique...

-2- GALACTOSÉMIE: maladie caractérisée par l'absence de galactose-1-phosphate-uridyl-transférase permettant la transformation du galactose-1-phosphate en glucose-1-phosphate. Le nourrisson galactosémique, trop petit pour son âge est atteint d'un ictère; son foie et sa rate sont augmentés de volume. Puis surviennent une cataracte et une encéphalopathie sévère.

-3- Km: CONSTANTE DE MICHAELIS: le Km est formellement la concentration en substrat pour laquelle la vitesse initiale de la réaction enzymatique est égale à la moitié de la vitesse maximale. Le Km a les dimensions d'une concentration et s'exprime en molarité. Il est caractéristique du couple enzyme-substrat. La détermination du Km permet d'avoir une idée sur la constante de dissociation de l'enzyme avec le substrat. Des Km très bas, traduisent en général, une forte affinité de l'enzyme pour leur substrat.

-4- PHÉNYLCÉTONURIE: maladie due à un déficit en phénylalanine-hydroxylase empêchant la dégradation de la phénylalanine. Elle se traduit par une arriération mentale acquise, après un développement psychomoteur normal pendant les premiers mois. Des convulsions, des spasmes en flexion, une hypertonie musculaire sont également évocateurs. Le dépistage à la naissance permet d'éviter cette dégradation si un régime strict est suivi.

-5- SCLÉROSE: durcissement des tissus vivants consécutif à une formation excessive de collagène.

-6- SCORE D'APGAR: confrontation de cinq critères (fréquence cardiaque, ventilation respiratoire, tonus musculaire, réactivité et coloration), cotés de 0 à 2, permettant de se faire une idée chiffrée de l'état d'un nouveau-né à sa naissance.

-7- SIGNES DE BABINSKI: inversion du réflexe cutané plantaire, il traduit l'atteinte de la voie motrice principale du système nerveux: le faisceau pyramidal.

-8- SYNDROME DE ZELLWEGER: syndrome polymalformatif caractérisé par une hypotonie majeure à la naissance, une dysmorphie faciale caractéristique, des signes de dysfonction hépatique pouvant évoluer vers une cirrhose, des reins polykystiques et des rotules "ponctuées". Cet ensemble polymalformatif se comporte comme un caractère récessif autosomique. La responsabilité du métabolisme énergétique est à l'origine de certaines malformations. L'anomalie majeure réside en effet en l'absence de peroxyosomes à laquelle s'associent ou sont liés divers troubles du métabolisme tels que l'hypoglycémie, l'élévation du fer sérique et les anomalies de sels biliaires (44).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1• AKERMAN K., KARKOLA K. and KAJANDER O.

Methionine-adenosyl-transferase activity in cultured cells and in human tissues.

Biochimica et Biophysica Acta (1991) 1097, 140-144

2• ALVAREZ L., ASUNCION M., CORRALES F., PAJARES M.A. and MATO J.M.

Analysis of the 5' non-coding region of rat liver S-adenosylmethionine synthetase mRNA and comparison of the Mr deduced from the cDNA sequence and the purified enzyme.

Febs Letters (Sept 1991) vol 290, number 1, 2, 142-146

3• AYMARD P., ETIENNE J. et LOUPP F.

Problèmes rencontrés par l'équipement d'un laboratoire de biochimie pour le dépistage des aminoacidopathies p. 308-310

in les aminoacidopathies

Journées Internat Pharmacie (1972) Grenoble

4• BARGNOUX H., CHABARD J.L., PETIT J., BERGER J.A.

La chromatographie en phase gazeuse (couplage CPG/SM)

Le moniteur Internat n° 16, 35-47

5• BERNARD S.

Méthodes de séparation et de dosage des acides aminés sériques et urinaires.

Classification des principales aminoaciduries.

in BIOCHIMIE CLINIQUE. Instruments et techniques de Laboratoire. Diagnostic médicochirurgicale.

2ème Edition. Edition Maloine (mai 1989)

6• BLOM H.J., BOERS G.H.J., VAN DER ELZEN J.P.A.M., GAHL W.A. and TANGERMAN A.

Transamination of methionine in humans.

Clinical Science (mai 1989) 76, 43-49

7• BOUJET C.

" Protocole analytique de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse p. 324-325.

in Thèse: Acides organiques urinaires analyse par chromatographie en phase gazeuse en colonne capillaire. Grenoble (1984).

8• BREMER H.J., DURAN M., KAMERLING J.P., PRZYREMBEL H., S.K. WADMAN

Homocystinuria p. 277-283; Liver diseases p. 404

Exogenous artifacts p. 505

in Disturbances of aminoacids metabolism: clinical chemistry and diagnosis by Urban et Schwarzenberg (1981).

9• BRUCE A., BRAYS D., LEWIS J., RAFF M., ROBERT K., WATSON J.D.

Les acides aminés et les nucléotides font partie du cycle de l'azote p. 74

in LA CELLULE (Biologie moléculaire de la cellule)

Flammarion médecines sciences (mai 1986)

10• CARSON N.A.J.

Homocystinuria: Trial treatment of a 5 year old severely retarded child with a natural diet low in methionine.

Amer. J. Dis. Child. (Jan 1967) vol 113, 95-97

11• CASE G.L, BENEVENGA N.J.

Evidence for S-adenosyl-methionine independant catabolism of methionine in the rat.

J. Nutr. (1976) 106, 1721

12• COLLOMBEL C., DORCHE C., COTTE J.

Les méthodes de dépistage et d'étude des anomalies du métabolisme des acides aminés p. 85-112.

in les aminoacidopathies

Journées Internat Pharmacie (1972) Grenoble

13• DAUTREVAUX M.

le dosage des amino-acides dans les liquides biologiques par chromatographie sur colonnes de résines à échange d'ions p. 122-174.

in les aminoacidopathies

Journées Internat Pharmacie (1972) Grenoble

14• DAVIDSON A., BLOM H.J., LUDER A.S., FINKELSTEIN J.S., MARTIN J.J., BERNARDINI I., TANGERMAN A., GAHL W.A., GOODMAN S.

Dominant inheritance of persistent hypermethioninemia.

Vthe International Congress Inborn errors of metabolisme at ASILOMAR.

Conference Center-Pacific grove C.A. (June 1-5 1990)

15• DELAFOSSE B., BOULETREAU P., MOTIN J.

Variation des acides aminés plasmatiques au cours des hépatites graves avec encéphalopathie.

La Nouvelle Presse Médicale (9 Avr .1971) 6, n° 14, 1207-1211

16• DE LA ROSA J., KOTB M. and KREDICH N.M.

Régulation of S-adenosyl-methionine-synthetase activity in cultured human lymphocytes.

Biochimica et Biophysica Acta (1991) 1077, 225-232

17• DE LA ROSA J., LEGROS H.L., GELLER A.M. and KOTB M.

Changes in the relative amount of subunits of methionine-adenosyl-transferase in the human lymphocytes upon stimulation with a Polyclonal T Cell mitogen.

The Journal of Biological Chemistry (1992) vol 267, n° 15, 10699-10704

18• EFRON M.L., MAC PHERSON T.C., SHIH V.E., WELSH C.F. and MAC CREADY R.A.

D-methioninuria due to D-L methionine ingestion (An artefact detected by a mass screening program for errors of aminoacid metabolism).

Amer. J. Dis. Child (Jan. 1969) vol 117, 104-107

19• FAVIER A. et CAILLAT D.

Dosage par chromatographie gazeuse avec détection en photométrie de flamme de l'acide α -céto- γ -méthylthiobutyrique urinaire dans les hyperméthioninémies.

Clinica Chimica Acta (1977) 79, 419-423

20• FINKELSTEIN J.D.

Methionine metabolism in mammals (effects of age, diet and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues)

Archives of biochemistry and biophysics (1962) 122, 583-590

21• FINKELSTEIN J.D., KYLE W.E. and MARTIN J.J.

Abnormal methionine-adenosyl-transferase in hypermethioninemia.

Biochemical and biophysical research communications (1975) vol 66, n° 4, 1491-1497

22• FINKELSTEIN J.D. and MARTIN J.J.

Methionine metabolism in mammals (Adaptation to methionine excess)

The journal of biological chemistry (1986) vol 261, n° 4, Issue of february 5,
1582-1587

23• FISCHER J.E., HARVEY M.R., EBEID A.M., JAMES J.H., KEANE J.M. and SOETERS P.B.

The effect of normalisation of plasma amino-acids on hepatic encephalopathy in man.

Surgery (July 1976) vol 80, n° 1, 77-91

24• FISCHER J.E., YOSHIMURA N., AGUIRRE A., JAMES J.H., CUMMINGS M.G., ABEL R.M. and DEINDOERFER F.

Plasma amino-acids in patients with hepatic encephalopathy. Effect of amino-acid infusion.

The American Journal of Surgery (January 1974) vol 127, 40-47

25• GAHL W.A., BERNARDINI I., FINKELSTEIN J.D., TANGERMAN A., MARTIN J.J., BLOM H.J., MULLEN K. and MUDD S.H.

Transsulfuration in an adult with hepatic methionine-adenosyl-transferase deficiency.

The Journal of Clinical Investigation, Inc (February 1988) vol 81, 390-397

26• GAHL W.A., FINKELSTEIN J.D., MULLEN K., BERNARDINI I., MARTIN J.J., BACKLUND P., ISHAK K.G., HOOFNAGLE J.H. and MUDD S.H.

Hepatic methionine-adenosyl-transferase deficiency in a 31-year old man.

Am. J. Hum. Genet. (1987) 40, 39-49

27• GAUDIER B., FRANÇOIS P., BISERTE G., DAUTREVAUX M., NUYTS J.P. et BOMBART E.

L'homocystinurie (à propos de 3 observations).

Arch. Franç. Ped. (1968) 25, 541-560

28• GAULL G.E., BENDER A.N., VULOVIC D., TALLAN H.H. and SCHAFFNER F.

Methioninemia and myopathy: A new disorder.

Ann. Neuro. (1981) 2, 423-432

- 29• GAULL G.E., RASSIN D., RÄIHÄ N.C.R. and HEINONEN K.**
Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants (effects on sulfur amino-acids in plasma and urine).
The Journal of Pediatrics (March 1977) 90, 348-355
- 30• GAULL G.E. and TALLAN H.H.**
Methionine-adenosyl-transferase deficiency: New enzymatic defect associated with hypermethioninemia.
Science (1974) 186, 59-60
- 31• GAULL G.E., TALLAN H.H., LONSDALE D., PRZYREMBEL H., SCHAFFNER F. and VON BASSEWITZ D.B.**
Hypermethioninemia associated with Methionine-adenosyl-transferase deficiency. Clinical morphologic and biochemical observation on four patients.
The Journal of Pediatrics (Mai 1981) vol 98, n° 5, 734-741
- 32• GAULL G.E., TALLAN H.H., VULOVIC D., BENDER A.N. and SCHAFFNER F.**
Methioninemia, Myopathy and mental deficiency: A new disorder.
Pediatrics Research (1979) 13, 419
- 33• GOODMAN S.I. and O'BRIEN D.**
Transient infantile hypermethioninemia.
Pediatrics (1968) 42, 528-529
- 34• GOUT J.P.**
Thèse: Une nouvelle cause d'hyperméthioninémie de l'enfant: le déficit en S-adénosyl-méthionine-synthétase (à propos d'une observation).
(1974) *Grenoble*
- 35• GOUT J.P.**
Thèse: Une nouvelle cause d'hyperméthioninémie de l'enfant: le déficit en S-adénosyl-méthionine-synthétase (à propos d'une observation).
Revue Internationale de Pédiatrie (Janvier 1977) 68, 45-52
- 36• GOUT J.P., SERRE J.C., DIETERLEN M., ANTENER I., FRAPPAT P., BOST M. and BEAUDOING A.**
„ Une nouvelle cause d'hyperméthioninémie de l'enfant: le déficit en S-adénosyl-méthionine-synthétase.

Arch. Franç. Péd. (1977) 34, 416-423

37• GUYON F.

La chromatographie d'échange d'ions.

Le moniteur Internat n° 16, 55-56

38• HALVORSEN S. and GJESSING L.

Studies on the amino levels in serum and urine of infants and children with metabolic liver diseases.

Pediatrics Res. (1970) 4, 216

39• HOFFMAN D.R., MARION D.W., CORNATZER W.E. and DUERRE J.A.

S-adenosyl-methionine and S-adenosyl-homocysteine metabolism in isolated rat liver.

The journal of Biological Chemistry (1980) issue of November 25, vol 255, n° 22, 10822-10827

40• HORIKAWA S., ISHIKAWA M., OZASA H. and TSUKADA K.

Isolation of a cDNA encoding the rat liver S-adenosylmethionine-synthetase.

Eur. J. Biochem. (1989) oct 1, 184, (3), 497-501

41• HORIKAWA S., SASUGA J., SHIMIZU K., OZASA H. and TSUKADA K.

Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA encoding the rat kidney S-adenosyl-methionine-synthetase.

The Journal of Biological Chemistry (1990) August 15, vol 265, n° 23, 13683-13686

42• JHAVERI B.M., BUIST M.R.M., GAULL G.E. and TALLAN H.H.

Intermittent hypermethioninemia associated with normal hepatic methionine-adenosyl-transferase activity: Report of a case.

J. inher. metabo. dis. (1982) 5, 101-105

43• KAWALLECK P., PLESH G., HAHLBROCK K. and SOMSSICH I.

Introduction by fungal elicitor of S-adenosyl-L-methionine-synthetase and S-adenosyl-homocysteine hydrolase mRNAs. in cultured cells and leaves of *petroselinum crispum*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (May1992) vol 89, 4713-4717

44• KELLEY R.I.

„ The cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger, morphologic and metabolic aspects.

Am. J. Med. Genet. (1983) 16, 503-517

- 45• LABRUNE P., PERIGNON J.L., RAULT M., BRUNET C., LUTUN H., CHARPENTIER C., SAUDUBRAY J.M. and ODIEVRE M.**

Familial hypermethioninemia partially responsive to dietary restriction.

The Journal of Pediatrics (August 1990) vol 117, n° 2, part. 1, 220-226

- 46• LAGENDIJK J., UBBINK J.B. and HAYWARD VERMAAK W.J.**

Quantification of erythrocytes S-adenosyl-L-methionine levels and its application in enzyme studies.

Journal of Chromatography (1992) 576, 95-101

- 47• LANCASTER G., LAMM P., SCRIVER C.R., TJOA S.S. and Mamer O.A.**

Quantitative analysis of branched-chain alpha ketoacids as their trimethylsilylated oximes.

Clin. Chim. Acta (1973) 48, 278-285

- 48• LIAU M.C., CHANG C.F., BELANGER L. and GRENIER A.**

Correlation of isozyme Patterns of S-adenosyl-methionine with fetal stages and pathological states of Liver.

Cancer Research (1979) vol 39, 162-169

- 49• MA Q.F., KENYON G.L. and MARKHAM G.D.**

Specificity of S-adenosyl-methionine-synthetase for ATP analogues mono and disubstituted in bridging positions of polyphosphate chain.

Biochemistry (1990) 29, 1412-1416

- 50• MACIASZEK B.**

La tyrosinémie héréditaire type I (étude familiale revue de la littérature).

Thèse (1990) Grenoble

- 51• MARTENSSON J.**

The occurrence of 4-methylthio-2-hydroxy butyrate in human urine.

Analytical Biochemistry (1986) 154, 43-49

- 52• MARTIN D.W., MAYES P.A. and RODWELL V.W.**

Acides aminés indispensables et acides aminés non indispensables dans

l'alimentation p. 300. Erreurs métaboliques dans le métabolisme des acides aminés

p. 337-345 in Précis de biochimie de Harper

Les Presses de l'Université Laval, Edition E.S.K.A. (1985)

- 53• MATO J., CORRALES F., MARTIN-DUCE A., ORTIZ P., PAJARES M. and CABRERO C.**

Mechanisms and consequences of impaired trans-sulphuration pathway in liver disease biochemical implication.

Drugs (1990) 40, suppl. 3, 58-64

- 54• MENY R.G., GUTBERLET R.L., OZAND P., MORRIS C. and KIM C.H.**
Hypermethioninemia in an infant.

Am. J. Dis. Child (1978) vol 132, 261-262

- 55• METAIS P., AGNERAY J., FERARD G., FRUCHART J.C., JARDILLIER J.C., REVOL A., SIEST G. et STAHL A.**

Aminoaciduries p. 215-221.

in *Biochimie clinique Tome 2: biochimie métabolique (1985) Edition SIMEP*

- 56• MOZZICONACCI M., BOISSE J., LEMONIER A. et CHARPENTIER C.**

Méthionine p. 101-114

in *Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.*

L'expansion scientifique française (1968)

- 57• MUDD S.H. and LEVY H.L.**

Disorders of transsulfuration chap. 25 p.522-559

in *the metabolic basis of inherited disease.*

STANBURY J.B., WYNGARDEN J.S. and FREDERICKSON D.S. 5^{ème} édition (1983)

- 58• MUDD S.H., LEVY H.L. and SKOVBY F.**

Disorders of transsulfuration chap. 23 p.693-734

in *the metabolic basis of inherited disease.*

SCRIVER C.R., BEAUDET A.L., SLY W.S. and VALLE D. 6^{ème} édition (1989)

- 59• PAJARES M.A., CORRALES F., DURAN C., MATO J.M. and ALVAREZ L.**

How is rat liver S-adenosyl-methionine-synthetase regulated ?

Febs letters, (1992) vol 309, n° 1, 1-4

- 60• PAJARES M.A., CORRALES F., OCHOA P. and MATO J.M.**

" The role of cysteine 150 in the structure and activity of rat liver S-adenosyl-methionine-synthetase.

Biochem. J. (1991) 274, 225-229

61• PAJARES M.A., DURAN C., CORRALES F., PLIEGO M.M. and MATO J.M.

Modulation of rat liver S-adenosyl-methionine-synthetase activity by glutathione.

The Journal of Biological Chemistry, (Sept 5, 1992) vol 267, n° 25, 17598-17605

62• PARROT F., FONTAN D. et BESSON-LEAUD M.

Une observation d'élimination urinaire de méthionine sulfoxyde sans hyperméthioninémie.

Ann. biol. clin. Paris (1991) 49, (7), 405-406

63• PELMONT J.

L'activité enzymatique p. 41-47. Effet de la concentration d'un seul substrat limitant p. 51-53.

in cours de biochimie Licence de biochimie: Protéines, enzymes.

Université scientifique, technologique et médicale de Grenoble (1986-1987)

64• PERRY T.L., HANSEN S., LOVE D.L., CRAWFORD L.E. and TISCHLER B.

Treatment of homocystinuria with low-methionine diet supplemental cystine, and a methyl donor.

The Lancet (August 31, 1968), 474-478

65• PERRY T.L., HARDWICK D.F., DIXON G.H., DOLMAN C.L. and HANSEN S.

Hypermethioninemia: a metabolic disorder associated with cirrhosis, islet cell hyperplasia and renal tubular degeneration.

Pediatrics (August 1965) vol 36, n° 2, 236-249

66• PRZYREMBEL H., LEUPOLD D., TOSBERG P. and BREMER H.J.

Amino-acid excretion of premature infants receiving different amounts of protein.

Clinica Chimica Acta (1973) 49, 27-39

67• ROSEN H.M., YOSHIMURA N., HODGMAN J. and FISCHER J.E.

Plasma amino-acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology.

Gastroenterology (1977) 72, 483-487

68• SARDHARWALLA I.B., FOWLER B., ROBINS A.J. and KOM ROWER G.M.

Detection of heterozygotes for homocystinuria study of sulfur containing amino-acid in plasma and urine after L-methionine loading.

Arch. Dis. Child (1974) 49, 553-559

69• SATISHCHANDRAN C., TAYLOR J.C. and MARKHAM G.D.

Novel Escherichia Coli K-12 mutants impaired in S-adenosyl-methionine synthesis.

Journal of Bacteriology (Aug 1990), 4489-4496

70• SCISLOWSKI P.W.D and DAVIS E.J.

Sulfur oxidation of free methionine by oxygen free radical.

Febs letters, (Nov 1987) vol 224, n° 1, 177-181

71• SLAVIK M., LOVENBERG W. and KEISER H.R.

Changes in serum and urine amino-acids in patients with progressive systemic sclerosis treated with 6-azauridine triacetate.

Biochemical Pharmacology (1973) vol 22, 1295-1300

72• SURTEES R., LEONARD J. and AUSTIN S.

Association of demyelination with deficiency of cerebrospinal-fluid S-adenosyl-methionine in inborn errors of methyl-transfer pathway.

Lancet (Dec 21-28, 1991) 338, 1550-1554

73• TSUCHIYAMA A., OYANAGI K., NAKATA F., UETSUJI N., TSUGAWA S., NAKAO T. and MORI M.

A new type of hypermethioninemia in neonates.

Tokohu. J. Exp. Med. (1982) 138, 281-288

74• TUDBALL N. and GRIFFITHS R.

Biochemical changes in brain of experimental animals in response to elevated plasma homocystine and methionine.

Journal of neurochemistry (1976) vol 26, 1149-1154

75• XUE G.P., SNOSWELL A.M. and FISHLOCK R.C.

Partial purification and properties of the isoenzymes of S-adenosyl-methionine synthetase from sheep liver.

Biochemistry International (1989) vol 18, n° 3, 525-535

LISTE DES FIGURES

<u>Figures</u>	<u>Pages</u>
• <u>Figure 1:</u> Profil des acides aminés essentiels lors de maladies hépatiques chroniques	15
• <u>Figure 2:</u> Profil des acides aminés essentiels lors de nécroses hépatiques aiguës	15
• <u>Figure 3:</u> Métabolisme principal de la méthionine	31
• <u>Figure 4:</u> Première étape de la transméthylation	32
• <u>Figure 5:</u> Deuxième étape de la transméthylation	33
• <u>Figure 6:</u> Synthèse de l'homocystéine	33
• <u>Figure 7:</u> Synthèse de la cystathionine	34
• <u>Figure 8:</u> Dégradation de la cystathionine	35
• <u>Figure 9:</u> Formation de la cystine	36
• <u>Figure 10:</u> Mécanisme de régulation supposé de la M.A.T	41
• <u>Figure 11:</u> Séquence nucléotidique et séquence déduite des acides aminés de la M.A.T hépatique de rat	44
• <u>Figure 12:</u> La voie transaminative de la méthionine	45
• <u>Figure 13:</u> Première partie du chromatogramme des acides aminés de Cécile T...	56
• <u>Figure 14:</u> Première partie du chromatogramme des acides aminés d'un sujet sain du même âge que Cécile	57
• <u>Figure 15:</u> Profil des acides organiques urinaires de Cécile	59
• <u>Figure 16:</u> Profil des métabolites volatils de Cécile	61
• <u>Figure 17:</u> Spectre de masse du pic urinaire C	62
• <u>Figure 18:</u> Spectre de masse standard du 4-méthyl-thio-2-oxobutyrate	62
• <u>Figure 19:</u> Spectre de masse du pic urinaire D et spectre de masse standard du 4-méthyl-thio-2-hydroxy-butyrate	63
• <u>Figure 20:</u> Spectre de masse du pic urinaire E et spectre tabulé du disulfure de diméthyle de la librairie N.B.S	64
• <u>Figure 21:</u> Test de charge en méthionine chez un témoin sain	66
• <u>Figure 22:</u> Test de charge en méthionine de Cécile T...	67
• <u>Figure 23:</u> Test de charge en méthionine. Comparaison des résultats de Cécile T... et de 3 témoins	68
• <u>Figure 24:</u> Test de charge en méthionine de Laurent D... de ses parents et de son frère	69

LISTE DES TABLEAUX

<u>TABLEAUX</u>		<u>PAGES</u>
• <u>TABLEAU I:</u>	Protocole de diagnostic d'une erreur innée du métabolisme chez l'enfant	8
• <u>TABLEAU II:</u>	Diagnostic différentiel des hyperméthioninémies	12
• <u>TABLEAU III:</u>	Revue de la littérature des cas d'hyperméthioninémie	21
• <u>TABLEAU III bis:</u>	Revue de la littérature des cas d'hyperméthioninémie	22
• <u>TABLEAU IV:</u>	Aminoacidogrammes sanguins et urinaires de Cécile	54
• <u>TABLEAU V:</u>	Comparaison des données de la littérature avec notre cas clinique.	72

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	5
<u>CHAPITRE I: CAS CLINIQUE</u>	7
A) <u>SYMPTOMES CLINIQUES</u>	7
B) <u>ANTECEDENTS FAMILIAUX</u>	9
C) <u>BIOLOGIE</u>	9
Annexe: Protocole de la réaction de Brand	
<u>CHAPITRE II: LES HYPERMETHIONINEMIES</u>	12
A) <u>DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS</u>	12
1- D-méthioninurie dûe à l'ingestion de D-L méthionine	
2- Administration de triacétate de 6-azauridine	
3- Maladie hépatique généralisée grave	
4- Hyperméthioninémie transitoire du nourrisson	
5- Hyperméthioninémie associée à une tyrosinémie héréditaire	
a- les manifestations cliniques	
b- la biologie	
6- Le déficit en cystathionine- β -synthase: l'homocystinurie	
a- les manifestations cliniques	
b- la biologie	
7- Les hyperméthioninémies "isolées"	
B) <u>LES HYPERMETHIONINEMIES "ISOLEES"</u>	20
1- Hyperméthioninémie de type I	
2- Hyperméthioninémie de type II	
3- Hyperméthioninémie de type III	
<u>CHAPITRE III: LE MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE</u>	30
A) <u>GÉNÉRALITÉS SUR LES ACIDES-AMINÉS</u>	30
B) <u>LE MÉTABOLISME PRINCIPAL DE LA MÉTHIONINE</u>	30
1- L'absorption intestinale	
2- Le métabolisme de la méthionine	
a- la transméthylation	

b- la transsulfuration

c- le métabolisme de la cystéine

C) <u>LA MÉTHIONINE-ADÉNOSYL-TRANSFÉRASE</u>	36
D) <u>RÉGULATION DU MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE</u>	38
1- Régulation par les substrats et les produits des réactions	
2- Régulation de la M.A.T par le glutathion et la phosphorylation	
3- Régulation hormonale	
4- Régulation en fonction de la division cellulaire	
E) <u>NOTIONS GÉNÉTIQUES SUR LA M.A.T</u>	43
F) <u>VOIE SECONDAIRE DE DÉGRADATION DE LA MÉTHIONINE</u>	45
G) <u>OXYDATION DE LA MÉTHIONINE</u>	46
<u>CHAPITRE IV: APPROCHES DIAGNOSTIQUES</u>	49
A) <u>LES MÉTHODES ANALYTIQUES</u>	49
1- La chromatographie liquide échangeuse d'ions	
2- La chromatographie en phase gazeuse:	
• La silylation	
• La spectrométrie de masse	
B) <u>LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES</u>	55
1- Les contrôles sanguins et urinaires	
2- Identification du métabolite inhabituel	
3- Recherche des métabolites acides organiques:	
a) Protocole analytique	
b) Résultats de Cécile	
4- Épreuve de charge en méthionine:	
a) Protocole de l'épreuve de charge	
b) Les résultats chez des témoins sains	
c) Les résultats chez Cécile T...	
d) Les résultats chez le témoin malade	
<u>CHAPITRE V: DISCUSSION</u>	71
A) <u>DISCUSSION SUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE</u>	71
B) <u>DISCUSSION SUR LA PATHOGÉNIE</u>	73
C) <u>DISCUSSION SUR LA CONDUITE THÉRAPEUTIQUE</u>	77
<u>CONCLUSIONS</u>	80



RÉSUMÉ

L'hyperméthioninémie par déficit en méthionine-adénosyl-transférase encore appelée hyperméthioninémie de type I, est une maladie métabolique héréditaire connue depuis 1974. Elle est rare, 6 cas seulement sont décrits dans la littérature.

Comme les symptômes cliniques sont peu évocateurs, son dépistage survient de manière fortuite par la mise en évidence d'une accumulation de méthionine dans le sang et les urines. Il y a aussi apparition au niveau urinaire, des métabolites normalement non détectables, issus de la voie secondaire du métabolisme de la méthionine et notamment le 4-méthylthio-2-oxobutyrate. Bien sûr, le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique, sur biopsie hépatique.

Au plan clinique, il n'est décrit, chez deux sujets, qu'une odeur désagréable de chou bouilli des urines, de la sueur et de l'haleine. Un seul patient a présenté des désordres digestifs en période néonatale.

Nous avons eu l'opportunité de dépister un cas d'hyperméthioninémie que nous avons classé dans le type I, bien que nous n'ayons pas pu faire la preuve du déficit enzymatique hépatique. Les récentes découvertes sur la voie transaminative du métabolisme de la méthionine et l'identification dans les urines de notre patiente, de substrats pouvant provenir de cette voie: le 4-méthylthio-2-hydroxybutyrate et le disulfure de diméthyle, jusqu'à présent jamais retrouvés dans les urines d'hyperméthioninémiques, nous ont en effet conforté dans l'hypothèse de notre diagnostic.

De plus, cette observation est particulière puisque c'est le seul cas d'hyperméthioninémie qui s'accompagne de troubles neurologiques et de retard mental.

MOTS CLEFS:

Méthionine — Méthionine-adénosyl-transférase (EC 2-5-1-6) — Hyperméthioninémie de type I — Méthionine sulfoxyde — 4-méthylthio-2-oxobutyrate — 4-méthylthio-2-hydroxybutyrate — Disulfure de diméthyle — S-adénosyl-méthionine.

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : L'HYPERMETHIONINEMIE PAR DEFICIT
EN METHIONINE-ADENOSYL-TRANSFERASE
HEPATIQUE

CANDIDAT : M^{me} VINAY ep. AATEF SILVYANE

VU

GRENOBLE, le 31.01.94

Le Président du Jury

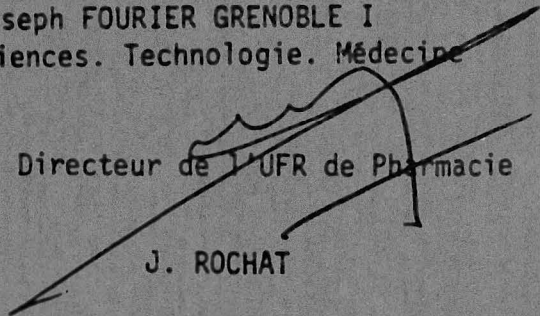


VU

GRENOBLE, le 2 février 1994

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie



J. ROCHAT