



**HAL**  
open science

## **Fish odor syndrome: A socially disabling disorder**

Sarah Nicolas, Helene Blasco, Adrien Bigot, Nathalie Tressel, Benjamin Hennart, François Maillot

► **To cite this version:**

Sarah Nicolas, Helene Blasco, Adrien Bigot, Nathalie Tressel, Benjamin Hennart, et al.. Fish odor syndrome: A socially disabling disorder. *La Revue de Médecine Interne*, 2022, *La Revue de Médecine Interne*, 43 (3), pp.178-180. 10.1016/j.revmed.2021.12.010 . hal-04475341

**HAL Id: hal-04475341**

**<https://hal.univ-lille.fr/hal-04475341v1>**

Submitted on 23 Feb 2024

**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.

## Le « *fish odor syndrome* » : une maladie socialement invalidante

Sarah Nicolas<sup>1,2</sup>, Hélène Blasco<sup>2,3,4</sup>, Adrien Bigot<sup>1</sup>, Nathalie Tressel<sup>1</sup>, Benjamin Hennart<sup>5</sup>, François Maillot<sup>1,2,3</sup>

1 CHRU de Tours, service de médecine interne, Tours, France

2 Université de Tours, Tours, France

3 INSERM U1253, Tours, France

4 laboratoires de biochimie et biologie moléculaire, CHRU de Tours

5 Service de toxicologie et g enopathies, CHU de Lille

### Résumé

#### Introduction.

Le « Fish odor syndrome » (FOS) est un désordre métabolique rare qui se manifeste par une odeur corporelle de « poisson pourri » qui est due à l'excrétion de triméthylamine (TMA) dans les fluides biologiques. Cette pathologie peut avoir un impact négatif sur la vie sociale des patients atteints.

#### Observations

Nous rapportons le cas de deux patientes qui consultaient pour des symptômes de mauvaise odeur corporelle. Le diagnostic de FOS a été confirm e par la mise en évidence d'une triméthylaminurie par spectroscopie-RMN puis par le séquençage du gène FMO3. Un régime pauvre en choline associ e à une décontamination digestive a permis d'obtenir une régression des mauvaises odeurs corporelles et une amélioration de la vie sociale de ces 2 patientes.

#### Conclusions

Le « Fish odor syndrome » est une pathologie rare et méconnue susceptible d'altérer la qualité de vie des personnes atteintes. Après diagnostic biologique, le traitement s'avère souvent efficace.

### Abstract

**Introduction.** Fish odor syndrome (FOS) is a rare metabolic disorder that manifests as "rotten fish" body odor and is caused by the excretion of trimethylamine (TMA) in body fluids. This disease can have a negative impact on the social life of affected patients.

#### Case reports

We report the case of two female patients complaining about unpleasant body odor. The diagnosis of FOS was confirmed by the demonstration of trimethylaminuria by NMR spectroscopy and by molecular analysis of the FMO3 gene. A restrictive choline diet combined with digestive decontamination reduce odor symptoms and improve the social life of these 2 patients.

#### Conclusions

Fish odor syndrome is a rare and unrecognized disease that can affect the quality of life of affected persons. Following laboratory diagnosis, treatment is often effective.

## Introduction

Le « *Fish odor syndrome* » (FOS), dénommé également « triméthylaminurie », est un désordre métabolique rare qui se manifeste par une odeur corporelle de « poisson pourri ». Le FOS est lié à l'excrétion de triméthylamine (TMA), qui est une substance malodorante, dans les urines, la salive et la sueur. Le FOS primaire est lié à un déficit dans l'oxydation de la TMA par la flavine mono-oxygénase de type 3 (FMO3) d'origine génétique. Nous décrivons deux observations qui illustrent le caractère socialement invalidant de cette maladie.

## Observations

### Cas n°1

Une patiente de 45 ans, aux antécédents d'hypothyroïdie auto-immune et de vitiligo, était adressée en consultation pour exploration d'une transpiration considérée comme « nauséabonde », à type « d'odeur de poisson pourri ». Le phénomène de mauvaises odeurs, qui handicapait sa vie sociale depuis plus de 20 ans, était majoré après ingestion de certains aliments comme le poisson que la patiente avait au fil des années exclu de son alimentation. A l'examen clinique il n'y avait pas d'organomégalie ou autres anomalies hormis le vitiligo. Le bilan biologique standard était normal, en particulier le bilan hépatique. En raison d'une forte suspicion de FOS, un test de charge alimentaire en choline a été réalisé. L'analyse urinaire post-charge a mis en évidence un pic pathologique de TMA par spectroscopie RMN [1] avec une TMA mesurée à 620 mmol/mol créatinine, et un ratio d'oxydation triméthylamine N-oxyde (TMAO) / (TMAO + TMA) abaissé à 21,2% (N> 92%). Le diagnostic de FOS était confirmé par la biologie moléculaire, avec la mise en évidence d'une hétérozygotie composite NM\_001002294.2 (FMO3):c.458C>T, p.Pro153Leu / c.118C>A, p.Leu40Met du gène codant la FMO3. Un régime alimentaire d'éviction de la choline était prescrit, en association avec une décontamination digestive par antibiothérapie séquentielle et une supplémentation orale en riboflavine et folate. Le traitement a permis à la patiente de contrôler le phénomène de mauvaises odeurs.

### Cas n°2

Une patiente de 70 ans était adressée en consultation pour suspicion de FOS. Elle avait pour seul antécédent une rectocolite hémorragique traitée par mésalazine. Elle rapportait un phénomène de mauvaise odeur corporelle, majoré en période prémenstruelle ayant conduit à des restrictions alimentaires (viande, œuf). Ces restrictions étaient responsables d'une perte de poids de 10 kg en 2 ans. Elle décrivait également une « discrimination sociale » depuis l'enfance avec un isolement important, en raison du phénomène de mauvaises odeurs. L'examen clinique, le bilan biologique standard et l'échographie hépatique étaient normaux. Les explorations urinaires montraient une TMA à 66.33 mmol/mol créatinine et un ratio d'oxydation TMAO/ (TMA+TMAO) à 99% après test de charge alimentaire. Le séquençage du gène *FMO3* a identifié 2 variants correspondant à des mutations faux sens (c.472G>A, p.Glu158Lys et c.923A>G, p.Glu308Gly). Un régime pauvre en choline, associé à une supplémentation par riboflavine et folates, et à une décontamination digestive par amoxicilline pendant 3 semaines induisaient une régression des mauvaises odeurs corporelles, ce qui a permis d'améliorer sensiblement la qualité de vie de la patiente car elle a pu sortir de son isolement et reprendre une vie sociale satisfaisante.

## Discussion

Les deux cas que nous rapportons illustrent l'impact négatif que peut avoir le FOS sur la vie sociale des patients atteints. Le FOS n'influence pas la morbi-mortalité des personnes atteintes mais l'impact négatif sur la qualité de vie peut être majeur par des situations d'exclusion professionnelle, familiale ou sociale, une mauvaise estime de soi et même des situations de perte d'emploi et de dépression [2]. En effet, le tableau clinique du FOS se manifeste par une sudation nauséabonde ou une mauvaise haleine, majorées après ingestion d'aliments riches en choline qui sont des aliments communs tels que le poisson, les œufs, la moutarde, la viande, les abats et certains légumes dont le soja [2]. L'odeur caractéristique de « poisson pourri » qui a donné son nom au syndrome, est en

rapport avec une accumulation de TMA par déficit de la N-oxydation de TMA par la FMO3. Le diagnostic repose sur la mesure par spectroscopie-RMN de la quantité de TMA et de TMAO dans un échantillon urinaire après test de charge alimentaire en choline (tableau I), puis le calcul du ratio d'oxydation TMAO/ (TMAO+TMA). Un déficit d'activité de la FMO3 est suspecté lorsque ce ratio est inférieur à 90%, mais ce résultat n'est pas constant, comme l'illustre notre cas n°2. Dans tous les cas, même si les résultats biochimiques sont normaux, le diagnostic doit être confirmé par le séquençage du gène de la FMO3. Toutes ces analyses ne peuvent être réalisées que dans des centres spécialisés. Pour la spectroscopie RMN, les échantillons urinaires peuvent être recueillis au domicile des patients.

Dans les deux observations que nous décrivons, les variants identifiés dans le gène FMO3 sont très probablement à l'origine du FOS. Il s'agit d'une maladie autosomale récessive. Il existe cependant des TMA secondaires qui ont été décrites en cas de défaillances hépatiques, d'insuffisance rénale, d'intoxication à la choline lors de traitement des maladies de Huntington et d'Alzheimer, et dans des situations où l'expression de FMO3 est réduite comme cela peut être le cas dans la petite enfance et pendant la phase prémenstruelle [2]. Le tableau II résume les étiologies de FOS primaires et secondaires ainsi que les aliments riches en choline.

Le FOS est une maladie rare, mal connue des médecins, ce qui est à l'origine d'un retard diagnostique de plusieurs années ou décennies [3], comme chez nos deux patientes. L'accumulation de TMA étant exacerbée par l'alimentation et la période prémenstruelle, les symptômes peuvent être sporadiques ce qui là encore peut contribuer à retarder le diagnostic. Le retard diagnostique peut créer des situations de souffrance psychologique sur le long terme [4]. Les exclusions alimentaires qu'appliquent les patients eux-mêmes minimisent les symptômes mais peuvent allonger le délai diagnostique et peuvent être à l'origine de déséquilibres nutritionnels. Cet aspect est particulièrement illustré par notre cas n°2 qui avait perdu 10 kg par restriction alimentaire avant que le diagnostic de FOS ne soit établi.

Le traitement du FOS repose principalement sur un régime d'éviction des aliments riche en choline ainsi que ses précurseurs (lécithine, carnitine..), classiquement associé à une supplémentation en riboflavine qui semblerait améliorer l'activité résiduelle de l'enzyme FMO3 [4]. Une supplémentation en folate est prescrite afin d'éviter la carence de cette vitamine liée au régime d'éviction. Des traitements séquentiels par antibiotiques sont proposés pour diminuer la production intestinale bactérienne de TMA, en utilisant préférentiellement le métronidazole [5]. De façon empirique, le métronidazole peut être prescrit en 2 prises de 500 mg par jour pendant 1 semaine puis 1 prise de 500 mg par jour pendant 3 semaines. Les prescriptions d'amoxicilline ou de ciprofloxacine sont des alternatives thérapeutiques. Ces traitements simples permettent une régression/diminution rapide des symptômes malodorants et permettent aux patients d'améliorer leur confort de vie et de mieux s'insérer socialement, ce qui a été le cas pour nos deux patientes.

En résumé, le FOS est une pathologie rare et méconnue, susceptible d'altérer la qualité de vie des personnes atteintes. Une fois évoquée, cette maladie est de diagnostic relativement simple. Le traitement, basé sur l'éviction alimentaire des précurseurs de la TMA, s'avère souvent efficace mais nécessite un suivi médical et diététique au long cours.

## Références

- [1]. Veyrat- Durebex C, Benz de Bretagne I, Clavier V *et al.* Quality consideration for the validation of urine TMA and TMAO measurement by nuclear magnetic resonance spectroscopy in Fish Odor Syndrome. *Anal Biochem* 2021 Oct 1;630:114330.
- [2]. Messenger J, Clark S, Massick S, Bechtel M. A review of trimethylaminuria: (fish odor syndrome). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:45-48.
- [3]. Wise PM, Eades J, Tjoa S, Fennessey PV, Preti G. Individuals reporting idiopathic malodor production: demographics and incidence of trimethylaminuria. *Am J Med.* 2011;124:1058-1063.
- [4]. Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev.* 2011;32:33-43.
- [5]. Treacy E, Johnson D, Pitt JJ, Danks DM. Trimethylaminuria, fish odour syndrome: a new method of detection and response to treatment with metronidazole. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18:306-312.

| <b>Repas à ingérer à J1 le soir (dîner)</b>  |                                |
|--|--------------------------------|
| <b>Aliments</b>  | <b>Apports en Choline (mg)</b> |
| 2 œufs durs  | 270                            |
| 175g de poisson (cabillaud)  | 150                            |
| 2 tranches de pain   | 10                             |
| 3 pommes de terre (cuites à l'eau)   | 20                             |
| 300 mL de lait de soja   | 70                             |
| <b>TOTAL</b>   | <b>520</b>                     |
| <b>Prélever les urines le lendemain matin au lever (J2) dans un flacon à urines standard</b> |                                |

Tableau I. Exemple pratique de test de charge en choline.

| FOS primaire                           | FOS « secondaires »  | Aliments riches en choline  |
|--|--|---|
| Déficit de la FMO3 d'origine génétique | Excès d'apports en choline à visée thérapeutiques (Huntington, Alzheimer)<br>Défaillances hépatiques (hépatites virales)<br>Maladie rénale chronique<br>Petite enfance*<br>Période prémenstruelle* | Lait écrémé, soja, poissons, œuf, crevettes, abats, poulet, noix, cacahuètes, haricots secs, petits pois, lentilles, bière, moutarde, chocolat contenant de la choline ou de la lécithine (E322), aliments contenant de la lécithine de soja (E475) |

**Tableau II.** Etiologies des FOS primaires et secondaires, liste des aliments les plus riches en choline. FOS = fish odor syndrome. FMO3 = flavine mono-oxygénase de type 3. \* Périodes où l'activité de la FMO3 peut être réduite.