

### **34. Methylmalonaciduria (méthylmalonyl CoA mutase).**

#### **Synonymes :**

Methylmalonaciduria  
Méthylmalonacidémie  
MMA  
Déficit en méthylmalonyl COA mutase

Nom le plus courant  
Methylmalonaciduria

#### **Introduction**

La méthylmalonacidurie (MMA) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le métabolisme fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la construction de tissus tels que les muscles, les os et les organes comme le cerveau et pour libérer de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme présente un problème, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important n'est pas assez formé ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

#### **Contexte**

Protéines et acides aminés

Nous pouvons distinguer trois types de nutriments dans notre alimentation : les graisses, les glucides (sucres) et les protéines. Il existe de nombreux types de protéines. On les trouve dans la viande, les produits laitiers, le pain et autres céréales, et les légumineuses. Les protéines sont utilisées à de nombreux endroits du corps. Tout d'abord, ils sont un matériau de construction pour les muscles et ils donnent de la force à la peau et aux os. De nombreuses protéines sont impliquées dans l'absorption et le traitement d'autres substances dans l'organisme. Les hormones sont faites de protéines, tout comme les anticorps, qui sont fabriqués par le système immunitaire pour nettoyer les virus et les bactéries.

Toutes ces différentes fonctions nécessitent des protéines différentes qui ne sont pas toutes facilement disponibles dans notre alimentation. Dans notre corps, les protéines que nous mangeons sont d'abord décomposées. Ensuite, l'organisme les transforme en protéines dont il a besoin.

Les différentes protéines sont toutes composées d'un nombre limité d'éléments constitutifs, les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines à des chaînes de perles. Il existe vingt sortes de perles différentes (les acides aminés), avec lesquelles on peut enfile presque infiniment de chaînes différentes. Toutes les protéines que le corps obtient par l'alimentation sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi le corps "enfile" de nouvelles protéines. Les acides aminés dits essentiels ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme et doivent être ingérés par le biais de l'alimentation. Cela ne s'applique pas aux acides aminés non essentiels, que le corps peut fabriquer lui-même.

### *Acides aminés à chaîne ramifiée*

Les vingt acides aminés différents sont de forme très différente. Certains sont constitués d'une chaîne ramifiée de pièces plus petites. Ces acides aminés (leucine, isoleucine et valine) sont appelés acides aminés à chaîne ramifiée. Ce sont des acides aminés essentiels. Si l'alimentation fournit plus de ces acides aminés que ce qui est nécessaire pour une croissance saine ou l'entretien des tissus, ils sont décomposés en composants plus petits. Ceux-ci sont ensuite utilisés comme fournisseurs d'énergie pour la cellule. Cette décomposition se fait en dix étapes, dans lesquelles plusieurs enzymes sont impliquées. Si l'une de ces enzymes ne fonctionne pas ou est manquante, les produits intermédiaires s'accumulent. Ce sont tous des "acides organiques", qui s'accumulent dans les cellules ou sont décomposés par une autre voie en substances nocives, notamment pour le cerveau et le système nerveux.

Comme les acides organiques se retrouvent également dans le sang et l'urine, ces maladies sont appelées "acidémies organiques" ou "aciduries organiques". Bien que chacune de ces maladies ait une enzyme différente qui ne fonctionne pas, elles sont très similaires en termes de symptômes. Cela est particulièrement vrai pour les aciduries classiques : MSUD, acidurie isovalérienne, acidurie propionique et méthylmalonacidurie. Il existe d'autres maladies métaboliques dont le nom se termine par "acidurie" ou "acidémie". En fait, cette conjugaison signifie simplement que les substances acides se retrouvent dans l'urine (acidurie) et/ou dans le sang (acidémie). Ce n'est que lorsque cela résulte de la dégradation d'acides aminés à chaîne ramifiée que l'on parle d'acidurie organique et que l'histoire ci-dessus s'applique.

### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

Chez les patients atteints de méthylmalonacidurie, l'enzyme méthylmalonyl CoA mutase n'est pas, ou moins, efficace. En conséquence, les acides aminés valine et isoleucine ne peuvent pas être correctement traités par le corps des patients atteints de MMA.

### *Rareté*

La méthylmalonacidurie est une maladie métabolique rare, mais sa fréquence est inconnue. Il est donc difficile de donner une estimation de sa présence en Belgique, mais on connaît une trentaine de patients atteints de MMA.

### *Autres aciduries organiques*

De nombreuses aciduries organiques ont les mêmes caractéristiques que la méthylmalonacidurie. Les noms des autres maladies de cette catégorie sont :

MSUD ("maladie urinaire du sirop d'érable")

Acidurie isovalérienne

Propionaciduria

3-méthylcrotonyl glycinurie

Malonaciduria

Troubles liés à l'acide 3-hydroxyisobutyrique : semialdéhyde déshydrogénase et 3-hydroxybutyrate déshydrogénase

3-méthylglutaconacidurie : type 1 à 4

2 méthyl-3 oh- butyryl CoA déshydrogénase

Acyl-CoA déshydrogénase à chaîne ramifiée 2-méthyle

Acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale

Les trois premières maladies présentent de nombreuses similitudes avec le MMA.

### **Symptômes**

Il existe deux grandes subdivisions de la maladie MMA. La différence réside dans le fait que les patients répondent ou non à l'administration de la vitamine B12.

En outre, il existe plusieurs subdivisions/types (A-M).

La méthylmalonacidurie est l'une des organoaciduries classiques. Bien qu'ils soient causés par des défauts enzymatiques différents, les symptômes des organoaciduries classiques sont pratiquement les mêmes. Cependant, les maladies présentent des degrés de gravité différents.

#### *Forme néonatale sévère*

Les enfants atteints d'une grave acidurie organique naissent généralement sans problème, mais finissent à l'hôpital à l'âge de quelques jours, gravement malades. Ils gardent mal leur nourriture. Ils sont faibles et somnolents et peuvent même tomber dans le coma. Avec le bon traitement, ce trouble aigu peut souvent être inversé. Dans certains cas, cependant, les patients gardent des dommages irréversibles. Cela se manifeste souvent par un retard de développement.

Une fois le diagnostic établi, les patients sont traités avec un régime alimentaire et des médicaments à teneur réduite en protéines (voir "Traitement"). Malgré le traitement, ils présentent souvent de nombreux troubles au cours des deux ou trois premières années de leur vie. Ils peuvent vomir abondamment et avoir des crises d'épilepsie. Les enfants sont faibles et "distraits" et peuvent tomber dans le coma. Un traitement aigu à l'hôpital est alors nécessaire. Après quelques années, la maladie se stabilise généralement. De nombreux patients ont une aversion naturelle pour les aliments riches en protéines.

On en sait de plus en plus sur l'évolution de la maladie à long terme. Des recherches menées dans le monde entier, principalement aux États-Unis - également avec des traitements - ont récemment permis de cartographier le développement mental de l'enfant. Bien que certains patients meurent jeunes, il y a aussi des patients qui vieillissent et qui peuvent bien se débrouiller avec leur régime alimentaire.

Environ la moitié des patients atteints de la forme néonatale sévère ne survivent pas aux troubles et meurent à un jeune âge. Actuellement (depuis octobre 2019), le dépistage de la MMA et de l'AP se fait après la naissance à l'aide du test de Guthrie. Malheureusement, les résultats du dépistage ne sont pas toujours connus avant la révélation de la maladie. Néanmoins, l'obtention d'un diagnostic rapide devrait faire une énorme différence en permettant d'en savoir rapidement plus sur la cause de la maladie chez le nourrisson.

Certains patients ne sont normalement pas perturbés par les protéines de leur alimentation. Cependant, ils peuvent souffrir de perturbations à des moments où leur corps a besoin d'énergie supplémentaire, comme pendant les infections ou après une vaccination. Une telle perturbation peut être tout aussi grave que chez les patients atteints de la forme néonatale. Pour cette raison, ces patients sont également traités avec un régime à teneur réduite en protéines après le diagnostic afin de prévenir autant que possible d'autres troubles. Il y a aussi des patients souffrant d'organoacidurie plus chronique, qui sont souvent découverts à

la naissance parce qu'un frère ou une sœur plus âgé(e) a la même maladie ou en est mort(e). Ces patients sont traités dès la naissance et présentent donc beaucoup moins de troubles, qui sont également moins graves.

#### *Réaction ou non à la vitamine B12*

Avec la MMA, il est important de savoir si les patients répondent bien à la vitamine B12 ou non. Ceux qui y répondent bien reçoivent cette vitamine sous forme de médicament. En général, la maladie est bénigne chez ces patients.

#### **Diagnostic**

La MMA est détecté par le dépistage de tous les nouveau-nés (test de Guthrie).

Les symptômes cliniques de l'acidurie organique sont suffisamment reconnaissables par la plupart des pédiatres pour permettre un diagnostic provisoire. Pour déterminer le défaut exact, il faut attendre les analyses de laboratoire (sang et urine). La combinaison de ces tests conduit généralement à un diagnostic définitif de méthylmalonacidurie.

Pour déterminer également de manière définitive la forme de MMA dont souffre le patient (vitamine B12 sensible ou non, quel type), certaines cellules de la peau sont généralement prélevées pour être examinées.

#### *Recherche sur l'ADN et diagnostics enzymatiques pour les tests prénataux*

Il est possible de déterminer l'activité de l'enzyme défectueuse par une analyse de laboratoire. Cela n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic, mais se fait parfois lorsqu'on souhaite faire subir un test prénatal à l'enfant à naître pour détecter la maladie. Pour la même raison, des tests ADN peuvent être effectués sur le patient et ses parents. Le test prénatal est généralement effectué par un prélèvement de villosités choriales ou une amniocentèse. L'un des inconvénients de l'amniocentèse est qu'il n'est possible de déterminer qu'à un stade relativement tardif de la grossesse si l'enfant à naître est malade ou en bonne santé.

#### **Traitement**

##### *Traitement aigu*

Si un enfant atteint de méthylmalonacidurie est gravement perturbé, un traitement aigu dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital est souvent nécessaire. Parfois, le niveau d'ammoniaque dans le sang est également très élevé. Pour abaisser ces taux élevés d'ammoniac dans le sang, un traitement à l'acide carglumique (glutamate de carbamyle) est nécessaire. Ce médicament est enregistré pour le traitement d'autres maladies métaboliques. Parfois, il y a tellement de substances nocives dans le sang qu'il est nécessaire de recourir à la dialyse pour éliminer rapidement ces substances de l'organisme du patient. Cela se fait uniquement dans un centre universitaire, sous la supervision d'un spécialiste du métabolisme.

S'il est clair qu'un patient est atteint de MMA, on lui administrera également un supplément de vitamine B12. Si nécessaire, elle est injectée directement dans les muscles.

Comme il est important d'être présent rapidement lorsque le métabolisme d'un patient est perturbé, dans les cas aigus, les patients doivent pouvoir se rendre rapidement à l'hôpital le plus proche. Les premiers soins, au cours desquels l'apport en protéines est interrompu et des calories suffisantes sont administrées (généralement par perfusion), peuvent avoir lieu

dans un hôpital voisin. Le traitement et le suivi ultérieurs ont lieu dans un hôpital universitaire.

#### *Régime à teneur réduite en protéines*

Quelle que soit la forme de MMA dont souffre le patient, il est important qu'il reçoive le moins possible des acides aminés valine et isoleucine, que les patients atteints de méthylmalonacidurie convertissent en substances nocives. Pour y parvenir, les patients sont traités avec un régime alimentaire à teneur réduite en protéines. Cela signifie qu'ils ne sont pas autorisés à manger beaucoup d'aliments normaux contenant des protéines. Il s'agit notamment de la viande, des produits laitiers et du pain. Pour beaucoup de ces produits, des alternatives à faible teneur en protéines sont disponibles, mais le maintien du régime alimentaire peut être un véritable casse-tête. En même temps, les enfants doivent aussi avoir assez d'énergie pour grandir.

Comme les enfants ont besoin de protéines pour bien grandir, on leur donne les autres acides aminés séparément dans une préparation d'acides aminés lorsque cela est nécessaire. C'est généralement une poudre qu'ils doivent prendre avec un repas. La composition exacte du régime, qui peut être complétée par une préparation d'acides aminés, varie d'un patient à l'autre et change souvent avec l'âge du patient. Il est important de trouver un équilibre entre la limitation des effets nocifs des protéines et la garantie que le patient reçoit suffisamment de nutriments pour une croissance optimale.

En cas de maladie, comme une infection ou de la fièvre, le métabolisme se modifie. Par conséquent, par précaution, les enfants atteints d'organoacidurie reçoivent souvent un régime alimentaire modifié (avec encore moins de protéines) lorsqu'ils sont malades.

#### *Alimentation par sonde*

Le fait que les enfants mangent souvent mal fait partie du tableau clinique de la MMA. Ils ont peu d'appétit et crachent souvent. Le régime alimentaire peut également être la cause de la perte d'appétit. Cela peut faire de l'alimentation une lutte pour les enfants. S'ils ne reçoivent pas assez de nutriments avec une alimentation normale, les parents peuvent envisager de passer à l'alimentation par sonde (partiellement). Cela permet d'alléger la pression de "devoir manger" et de maintenir les enfants en meilleure condition.

#### *Vitamine B12*

Si le patient réagit bien à la vitamine B12, il en recevra une dose quotidienne. La restriction en protéines dans l'alimentation n'est alors souvent pas si importante.

#### *Progression*

L'évolution de la maladie n'est pas la même chez tous les patients. Certains des patients meurent à un jeune âge en raison des conséquences de ces troubles. Cependant, si le patient répond bien au traitement et survit à la première période, la plus critique, le pronostic futur semble raisonnablement favorable. Le développement de l'enfant est fortement dépendant des dommages qu'il a pu subir du fait de ces troubles. Il y a plusieurs patients dont le développement mental est normal.

#### **Hérédité**

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".