

## **40. 3-méthylglutaconaciduria type 1 (acide 3-méthylglutaconique CoA hydratase)**

### **Synonymes :**

3-méthylglutaconacidurie de type 1  
Déficit en hydratase de l'acide 3-méthylglutaconique CoA  
Déficit en 3-méthylglutaconyl CoA hydratase  
Déficit en hydratase 3-MG-CoA  
MGA, type 1  
Nom le plus courant :  
3-méthylglutaconacidurie de type 1

### **Introduction**

La 3-méthylglutaconacidurie de type 1 (MGA type 1) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération 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.

### *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 d'autres produits céréaliers, ainsi que dans les légumineuses.

Les protéines sont utilisées à de nombreux endroits du corps. Tout d'abord, elles 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. Elles 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.

### *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. Si l'alimentation ingère plus de ces acides aminés que nécessaire pour une croissance saine ou pour l'entretien des tissus, ils sont décomposés en plus petits composants. 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 "aciduries organiques" ou "acidémies organiques". Bien que dans chacune de ces maladies une enzyme différente 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.

#### *-Méthylglutaconacidurias*

Les 3-méthylglutaconaciduries sont des aciduries organiques, caractérisées par une quantité accrue de l'acide organique 3-méthylglutaconique dans l'urine. L'acide 3-méthylglutaconique est un intermédiaire de la dégradation de la leucine. Il peut également être formé par une voie secondaire de la formation des stérols, substances présentes naturellement dans l'organisme, dont la plus connue est le cholestérol. On distingue quatre types de 3-méthylglutaconacidurie :

- 3-méthylglutaconacidurie de type 1 (acide 3-méthylglutaconique CoA hydratase)
- 3-méthylglutaconacidurie de type 2 (syndrome de Barth)
- 3-méthylglutaconacidurie de type 3 (Costeff)
- 3-méthylglutaconacidurie de type 4 (non spécifié)

Seul le type 1 présente un défaut qui perturbe spécifiquement la dégradation de la leucine. Dans les autres types, l'acide 3-méthylglutaconique est formé par d'autres voies, comme la formation de stérols.

#### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

Dans la MGA de type 1, l'enzyme 3-méthylglutaconic acid-CoA hydratase est défectueuse ou déficiente en raison d'une mutation dans le gène AUH. Par conséquent, l'acide aminé leucine ne peut pas être correctement traité par l'organisme.

#### *Rareté*

La MGA de type 1 est une maladie métabolique très rare. On ne sait pas exactement à quel point la maladie est répandue. Moins de vingt cas ont été décrits dans la littérature scientifique à ce jour.

### **Symptômes**

L'évolution de la maladie dans les AGM de type 1 peut être très différente. Les premiers symptômes peuvent apparaître chez les nouveau-nés ou les jeunes enfants. Le diagnostic est généralement établi plus tard. Les symptômes vont d'un retard dans le développement de la parole et du langage à un retard psychomoteur. Le jeûne peut entraîner une hypoglycémie, une accumulation d'acides dans le sang et les tissus (acidose métabolique) et un coma. Chez d'autres patients, un long jeûne n'a aucun effet.

Certains patients ont une petite tête (microcéphalie) et des problèmes neurologiques progressifs, notamment la spasticité, les convulsions et les fluctuations du tonus musculaire. Il y a également un élargissement du foie, des vomissements, des insomnies ou un refus de s'alimenter.

### **Diagnostic**

Les symptômes cliniques du MGA de type 1 sont très divers comme décrit ci-dessus. Le diagnostic du MGA de type 1 est effectué sur la base des acides organiques spécifiques présents dans l'urine. L'acide 3-méthylglutaconique sera élevé, comme dans toutes les AGM. En outre, dans le MGA de type 1, on constate une augmentation de la quantité d'acide 3-hydroxyisovalérique, qui est formé à partir de l'acide 3-méthylglutaconique-CoA. On constate également une légère augmentation de l'acide 3-méthylglutarique. Pour déterminer avec certitude le type de MGA, on mesure l'activité enzymatique dans les cellules sanguines ou un morceau de peau (fibroblastes). L'activité de l'enzyme CoA hydratase de l'acide 3-méthylglutaconique n'est réduite que dans le type 1.

On ne sait pas si les porteurs de cette maladie peuvent être détectés en mesurant l'activité enzymatique.

Le diagnostic prénatal est possible et doit de préférence être effectué par analyse de l'ADN si au moins le défaut génétique du patient de référence a été établi.

### **Traitement**

Comme toutes les maladies métaboliques, la MGA de type 1 ne peut être guérie. Il n'y a pas non plus de traitement spécifique disponible. Le traitement se concentre sur le contrôle des symptômes.

Certains patients bénéficient d'un régime alimentaire contenant une quantité limitée de leucine. Cependant, la leucine est un acide aminé essentiel que le corps ne peut pas fabriquer lui-même. Cela signifie qu'il faut trouver un équilibre entre une quantité suffisante de leucine pour une bonne croissance et une quantité insuffisante de leucine pour ne pas avoir à la dégrader, ce qui créerait des acides nocifs. Certains patients présentent une carence en carnitine et bénéficient d'un supplément de L-carnitine.

### **Hérédité**

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