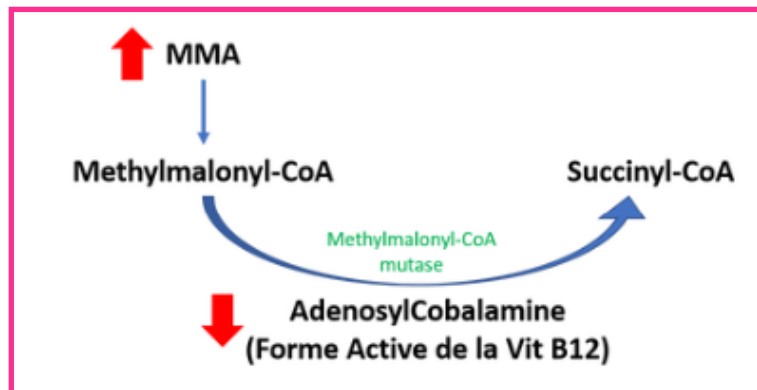


L'ACIDE METHYLMALONIQUE PLASMATIQUE (MMA plasmatique)

La vitamine B12, sous sa forme d'adénosylcobalamine, est un cofacteur indispensable à l'activité de la méthylmalonyl-Coenzyme A mutase. Cette enzyme catalyse la transformation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, métabolite essentiel du cycle de Krebs. Quelque soit la cause, lors d'un déficit intracellulaire en adénosylcobalamine, l'isomérisation du succinyl-CoA est diminuée et l'acide méthylmalonique ou MMA augmente dans le plasma. De ce fait, il est un marqueur fonctionnel du métabolisme de la vitamine B12 (Stabler, 2013).



L'acide méthylmalonique va augmenter dans le plasma lors d'anomalies impliquant la vitamine B12 :

- Carence d'apport
- Trouble de l'absorption intestinale
- Anomalie de transport sanguin
- Déficit intracellulaire
- Anomalies touchant la voie de synthèse de l'adénosylcobalamine

C'est un marqueur sensible. Il permet un dépistage précoce, une confirmation diagnostique et est facilement utilisable pour vérifier l'efficacité du traitement. En effet, son taux diminue dès les premiers jours de supplémentation. A la différence de l'homocystéine plasmatique, il n'est pas augmenté en cas de déficit carenciel ou fonctionnel en vitamine B9 ou folates (Stabler, 2013 ; Troxler *et al.*, 2008 ; Langan *et al.*, 2017 ; Mineva *et al.*, 2019).

Il est également un marqueur de gravité clinique de l'intoxication au **protoxyde d'azote N₂O**. Ce toxique interfère avec le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 et entraîne une augmentation de la concentration de l'acide méthylmalonique plasmatique en cas d'atteinte importante du métabolisme (Grzych G *et al*, 2023).

Cependant, la concentration de MMA plasmatique augmente avec l'âge, en cas d'insuffisance rénale même modérée et dans certaines infections bactériennes intestinales. En cas d'insuffisance rénale, la cinétique du MMA après supplémentation en vitamine B12 est proposée pour estimer la part liée au déficit vitaminique (Obeid *et al.*, 2005).

Le MMA plasmatique augmente également dans certaines maladies héréditaires du métabolisme, essentiellement celles touchant la méthylmalonyl-coenzyme A mutase ou la voie de synthèse de l'adénosylcobalamine. Dans ces derniers cas, les taux retrouvés dans le plasma sont le plus souvent très augmentés. C'est pour cette raison que le dosage du MMA dans le plasma est indiqué pour l'évaluation du statut vitaminique B12 alors que son dosage urinaire, moins sensible, est préconisé lors de suspicion de maladie héréditaire du métabolisme ((Fu *et al*,2012 ; Obeid *et al*,2015).

Ainsi, le dosage du MMA plasmatique est une aide précieuse pour évaluer le statut vitaminique B12. Il est également un bon marqueur pour la surveillance du traitement vitaminique et lors de suspicion et de suivi d'une intoxication au protoxyde d'azote.

Prélèvement sanguin :

- Sang prélevé sur un tube EDTA de 5 ml maintenu à 4°C
- Centrifugation, dans les trois heures suivant le prélèvement.
- Congélation du plasma à -20°C (minimum 300 µl de plasma)
- Conditions de transport : plasma congelé.

● **Lors de suspicion d'intoxication au protoxyde d'azote** : compléter et joindre le formulaire spécifique disponible sur notre catalogue :

https://biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/586_SIL-FE-BMO-001%20V2%20BILAN%20BIOLOGIQUE%20NO2%20.pdf

Contact : Pôle de Biologie Pathologie Génétique – CHU Lille, Biochimie Métabolique.

→ Praticiens : Dr. Guillaume Grzych et Dr. Isabelle Kim : 03 20 444 555, postes 29313 ou 46154.

Techniques / informations pratiques :

- **Méthode** : Chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS)
- **Délai moyen de rendu de résultats** : 15 Jours

Références :

Deacon R, Perry J, Lumb M, Chanarin I, Minty B, Halsey MJ, et al. Selective inactivation of vitamin B12 in rats by nitrous oxide. *ancet* 1978;312(8098):1023-4.

Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, Binder MJ, Podell ER, Utley CS, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest* 1981;67(5):1270-83.

Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25(5):358-69.

Grzych G, Deheul S, Gernez E, et al. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study [published online ahead of print, 2023 Jan 24]. *J Neurol*. 2023.

Grzych G, Deheul S, Davion JB, Lemonnier F, Dobbelaere D, Carton L, et al. Marqueurs biologiques et impact métabolique de la consommation chronique de protoxyde d'azote [Biological markers and metabolic impact of chronic nitrous oxide consumption]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2022 Jun 30;80(3):209-212. French. doi: 10.1684/abc.2022.1729. PMID: 35796471.

Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. L'acide méthylmalonique : un marqueur spécifique de l'intoxication chronique au protoxyde d'azote ? [Methylmalonic acid: Specific marker of chronic nitrous oxide abuse?]. *Rev Med Interne*. 2022 Mar;43(3):197-198. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.001. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35094872.

Langan RC and Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American Family Physician*, 2017, 96 (6) : 384-389.

Mineva EM, Sternberg MR, Zhang M, Aoki Y, Storandt R, Bailey R and Pfeiffer CM. Age-specific reference ranges are needed to interpret serum methylmalonic acid concentrations in the US population. *Am J Clin Nutr* 2019;110:158-168

Obeid R, Kuhlmann MK, Köhler H, and Herrmann W. Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clinical Chemistry* 2005, 51 (1) : 196-201

Obeid R, Geisel J and Herrmann W. Comparison of two methods for measuring methylmalonic acid as a marker for vitamin B12 deficiency. *Diagnosis* 2015; 2(1): 67-72.

Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149-60.

Troxler H, Hersberger M, Baumgartner. L'acide méthylmalonique et le diagnostic de la carence en vitamine B12. *Forum Med Suisse* 2008 ; 8 (43) : 823-825

Waclawik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003;102(4):43-5.

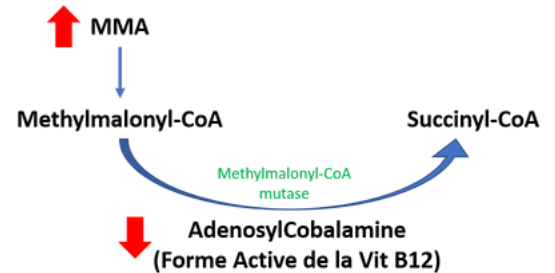
Xu F, Xu YK, Chan P, Pattengale PK. Simple, Fast, and Simultaneous Detection of Plasma Total Homocysteine, Methylmalonic Acid, Methionine, and 2-Methylcitric Acid Using Liquid Chromatography and Mass Spectrometry. *JIMD Reports*, 2013, 10 : 73-78.



Acide Méthylmalonique plasmatique (MMA)

Marqueur fonctionnel du métabolisme de la Vitamine B12.

Lorsque la disponibilité de la forme active de la vitamine B12 est insuffisante, la concentration d'acide méthylmalonique augmente dans le sang.



La concentration de MMA plasmatique augmente également (même de façon modéré) principalement en cas d'insuffisance rénale ou d'infection bactérienne intestinale. La cinétique du MMA après supplémentation vitaminique peut alors être utilisée pour estimer le déficit fonctionnel.

PRÉLÈVEMENTS

Intérieur (CHU de Lille)

- Sang

- 1 Tube EDTA 5 ml

Acheminement dans la glace vers le laboratoire dans les 3 heures qui suivent le prélèvement



Extérieur (hors CHU Lille)

- Sang

- 1 Tube EDTA 5 ml maintenu à + 4°C

Centrifugation immédiate à + 4°C

-Congélation du plasma à -20°C

minimum 300 µl

Conditions de transport : Plasma congelé



+
D'INFOS

Contact : Pôle de Biologie Pathologie -
Génétique - CHU Lille
Biochimie Métabolique
Praticiens :
Dr Guillaume GRZYCH
Dr Isabelle KIM
03 20 44 54 54 poste 29313 ou 46154