

# **l'homocystinurie classique. Une pathologie au carrefour des spécialités**

## **Classical homocystinuria: at the crossroads of specialties**

**Ben Abdelaziz.R** <sup>(1,2,3)</sup>, **Ben Chehida.A** <sup>(1,2,3)</sup>, **Ben Messaoud.S** <sup>(3)</sup>, **Hajji.H** <sup>(3)</sup>,  
**Boudabous.H** <sup>(1,2,3)</sup>, **Abdelmoula.MS** <sup>(1,2,3)</sup>, **Azzouz.H** <sup>(1,2,3)</sup>, **Tebib.N** <sup>(1,2,3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta. Tunis

<sup>(2)</sup> Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis,

<sup>(3)</sup> Université Tunis Elmanar, EPS La Rabta, Laboratoire de Recherche LR12SPO2. Les Maladies Héréditaires Du Métabolisme: Investigation Et Prise En Charge

### **RÉSUMÉ**

L'homocystinurie classique est la deuxième encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie. Sa prévalence en Tunisie est estimée à 1/32,679. Cette maladie autosomique récessive est causée par un déficit en cystathionine synthase sur la voie métabolique des acides aminés souffrés. Ses manifestations cliniques sont hétérogènes expliquant son diagnostic souvent tardif à l'âge adulte. Elles comportent des signes ophtalmologiques, neuropsychiatriques, vasculaires et squelettiques d'intensité variable, isolés ou associés entre eux. L'atteinte ophtalmologique est le mode de révélation le plus fréquent. Il s'agit d'une ectopie cristallinienne souvent bilatérale commençant dès l'enfance. Les accidents thromboemboliques peuvent mettre en jeu le pronostic vital surtout les accidents vasculaires cérébraux. L'atteinte squelettique est dominée par l'ostéoporose et l'aspect marfanoïde. L'homocystinurie classique doit être évoquée devant toute ectopie cristallinienne et tout accident thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune. Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale est élevé souvent supérieur à 100mol/l. l'existence d'une hyperméthioninémie sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques permet d'éliminer les diagnostics différentiels. La biologie moléculaire permet la confirmation du diagnostic et dans certains cas de prévoir le pronostic. Elle est utile pour le diagnostic prénatal. Le test à la pyridoxine permet d'identifier les malades pyridoxine sensibles. Ceux-ci ne nécessitent qu'un traitement vitaminique et ont un pronostic meilleur que les patients vitamino-résistants. Ces derniers nécessitent un régime contrôlé en méthionine associé ou non à la bétaine. La surveillance des malades traités doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire pour assurer un équilibre métabolique optimal pour stabiliser la maladie et surtout éviter les accidents thromboemboliques graves.

### **ABSTRACT**

Classical homocystinuria is the second metabolic encephalopathy after phenylketonuria. Its prevalence in Tunisia is estimated at 1 / 32,679. This autosomal recessive disease is caused by a deficiency in cystathionine synthase on the sulfur amino acid metabolism pathway. Its clinical manifestations are heterogeneous explaining its delayed diagnosis often in adulthood. They include ophthalmological, neuropsychiatric, vascular and skeletal signs of variable intensity, isolated or associated with one another. Ophthalmologic involvement is the most frequent mode of revelation. It is an ectopia lentis often bilateral starting from childhood. Thromboembolic events can be life-threatening, especially stroke. Skeletal involvement is dominated by osteoporosis and the marfanoid aspect. Classical homocystinuria should be considered in the presence of any ectopia lentis and any thromboembolic events in children and young adults. The dosage of the total plasma homocysteine is often higher than 100 M. the existence of hypermethioninemia on plasma amino acid chromato-

---

Auteur correspondant :

**Rim Ben Abdelaziz**

Service de pédiatrie, Hôpital La Rabta. Jabbari, 1007 Tunis

**Tél : 98 921 440 - Fax: 71 570973**

**E-mail : rimelair@gmail.com; rimbenedelaziz@yahoo.fr**

graphy excludes differential diagnoses. Molecular testing allows confirmation of the diagnosis and in some cases allows prognosis prediction. It is useful for prenatal diagnosis. The pyridoxine-responsiveness test identifies pyridoxine-responsive patients. These require only a vitamin treatment and have a better prognosis than vitamin-resistant patients. The latter require a low-methionine diet associated with betaine if needed. Monitoring of treated patients should be carried out by a multidisciplinary team. An optimal metabolic balance is necessary to halt the disease progression and especially to avoid severe thromboembolic events.

**Mots clés :** homocystinurie, homocystéine, luxation cristallinienne, accident vasculaire cérébral, pyridoxine, régime

**Keywords :** homocystinuria, homocysteine, ectopia lentis, stroke, pyridoxine, diet.

### LISTE DES ABREVIATIONS :

HC : homocystinurie classique  
 CBS: cystathionine β synthase  
 SAH: S-adenosyl homocysteine

### INTRODUCTION :

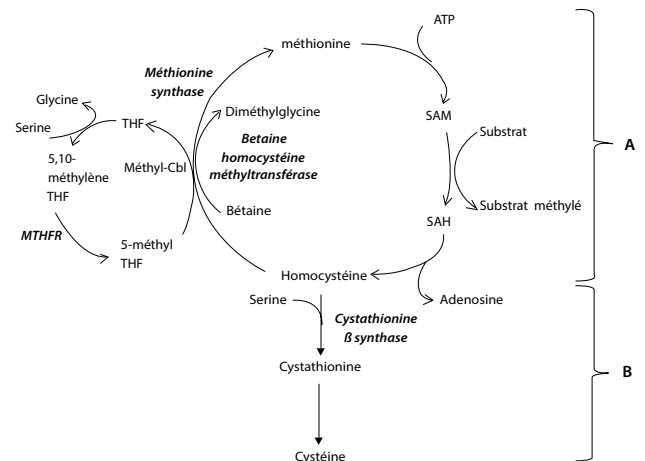
L'homocystinurie Classique (HC) (OMIM236200) ou déficit en cystathionine bêta synthase (CBS) est une erreur innée du métabolisme des acides aminés souffrés (méthionine et homocystéine). Elle représente la deuxième cause d'encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie (1). Son spectre phénotypique est très large. Certains patients ont des tableaux sévères avec une atteinte multi-viscérale à début précoce dans l'enfance (1-4). D'autres patients restent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte (5). L'atteinte ophtalmologique est précoce et représente souvent le mode de révélation de la maladie. Les accidents thrombo-emboliques constituent la principale complication mettant en jeu la vie de ces patients.

### EPIDÉMIOLOGIE :

L'HC est une maladie ubiquitaire. Son incidence est très variable dans le monde allant de 1:1800 au Qatar, à cause d'un taux de consanguinité élevé et l'existence d'un effet fondateur (6), à 1:900,000 (7, 8). En Tunisie, son incidence est estimée à 1/32,679 (9). Certaines études ont montré que cette maladie est sous-diagnostiquée et son incidence est probablement sous-estimée. En effet, des malades homozygotes pour la mutation c.833 T > C peuvent rester asymptomatiques (10). D'autres patients peuvent avoir des signes ophtalmologiques ou vasculaires isolés et ne seront pas nécessairement explorés à la recherche d'une homocystinurie.

### PHYSIOPATHOLOGIE :

L'homocystéine provient du métabolisme de la méthionine, acide aminé essentiel. La CBS a pour cofacteur la vitamine B6. Le déficit en CBS induit un blocage de la voie de la trans-sulfuration de l'homocystéine, avec accumulation de cet acide aminé et un déficit en cystathionine et en cystéine.



**figure 1:** Voies métaboliques des acides aminés souffrés. A: voie de la reméthylation B: voie de la trans-sulfuration, Cbl: cobalamine, MTHFR: méthylène tétra hydrofolate reductase, THF: tetra-hydrofolate, SAH: S-adenosyl homocysteine, S-adenosyl methionine

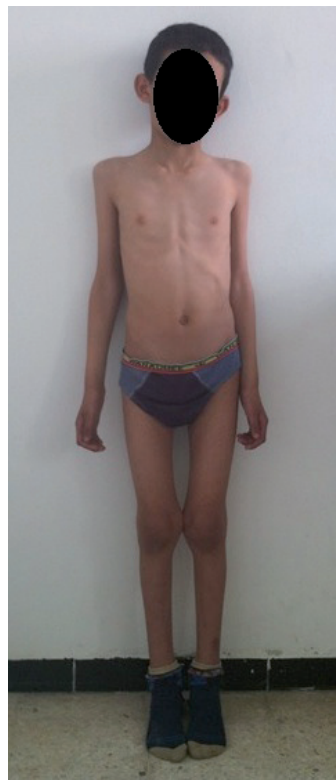
D'autre part, la voie de la reméthylation va être plus active et induit une augmentation de la méthionine et de la S-adenosyl-homocystéine (SAH). L'homocystéine a des effets toxiques directs et indirects par le biais du SAH. Elle induit des lésions endothéliales et une mort neuronale. Les effets de l'homocystéine sur l'endothélium vasculaire prédisposent aux thromboses qui peuvent toucher les artères et les veines quel que soit leur calibre et quel que soit l'âge du patient (11-13). Les modifications des protéines du tissu conjonctif sont spécifiques de l'homocystinurie classique, contrairement aux autres causes d'hyperhomocystéinémie (anomalies du métabolisme de la vitamine B12 et du folate). Elles sont dues à l'hyperhomocystéinémie et la déplétion en cystéine. Ces deux perturbations induisent un changement structural de la fibrilline, protéine riche en cystéine et commune au périoste, péri-chondre et les fibres zonulaires du cristallin (14). Elles sont responsables des manifestations oculaires et squelettiques de la maladie. Ceci explique que par ces manifestations, l'homocystinurie se rapproche des anomalies génétiques de la fibrilline telles que le Syndrome de Marfan (15).

## MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'HC est une maladie métabolique par intoxication. Les individus atteints naissent normaux. En l'absence de traitement précoce, ils développent les signes de la maladie qui touchent quatre systèmes : le système nerveux central, l'œil, le squelette et les vaisseaux (1-4) . Deux phénotypes peuvent être individualisés en fonction de la réponse au traitement par vitamine B6. Les formes vitamine B6 sensibles sont souvent moins sévères que les formes résistantes. L'HC est une maladie métabolique par intoxication. Les individus atteints naissent normaux. En l'absence de traitement précoce, ils développent les signes de la maladie qui touchent quatre systèmes : le système nerveux central, l'œil, le squelette et les vaisseaux. Des atteintes peuvent être associées ou apparemment isolées. Deux phénotypes peuvent être individualisés en fonction de la réponse au traitement par vitamine B6. Les formes vitamine B6 sensibles sont souvent moins sévères que les formes résistantes (1, 16).

L'atteinte neurologique est dominée par le retard mental qui touche 60% des patients. Les convulsions sont rares alors que les anomalies électro-encéphalographiques sont plus fréquentes (17). Les manifestations psychiatriques (schizophrénie, traits autistiques, dépression, troubles compulsifs) peuvent sembler isolées (16, 18-20). Les signes focaux sont la conséquence d'accidents vasculaires cérébraux.

L'atteinte ophtalmologique est principalement représentée par une myopie forte pouvant être ou non associée à une ectopie voire une luxation cristallinienne. Cette dernière est souvent le mode de révélation de la maladie : elle est retrouvée chez près de la moitié des malades vers l'âge de 10 ans et elle est constante vers la quatrième décennie chez les malades non traités (1, 21). Contrairement au syndrome de Marfan dans lequel la luxation est souvent antérieure, l'HC s'associe plutôt à des luxations postérieures (17). Les autres atteintes telles que le glaucome, le décollement et la dégénérescence rétinienne, l'atrophie optique et la cataracte sont plus tardives et compliquent la luxation du cristallin (22). L'atteinte squelettique : l'ostéoporose est quasi constante lors du diagnostic surtout si celui-ci est tardif. Elle est responsable de fractures pathologiques, déformations rachidiennes (scoliose) et tassements vertébraux. Le morphotype « marfanoïde » est fréquent. Les patients ont souvent une avance staturale avec avance de la maturation osseuse, une dolichostenomelie, une arachnodactylie (23, 24). Les déformations osseuses à type de genu valgum, pieds creux, pectus carinatum ou excavatum peuvent être retrouvées (figure 2).



**figure 2:** Morphotype marfanoïde chez un enfant de 5 ans atteint d'homocystinurie classique.

Certains patients présentent une limitation des articulations surtout distales. Ceci contraste avec l'hyperlaxité retrouvée chez les patients ayant un syndrome de Marfan.

L'atteinte vasculaire : les manifestations thrombo-emboliques touchent les veines et les artères de tout calibre et de toute localisation. Le risque vasculaire est estimé à 25% avant l'âge de 16 ans, 50% avant l'âge de 30 ans avec risque de récurrence tous les 25 ans (25, 26). La survenue d'accidents vasculaires cérébraux, l'atteinte des vaisseaux rétinien, pulmonaires, coronaires, rénaux mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients. La thrombose vasculaire est plus fréquente et plus précoce dans les formes vitamino-résistantes (26). Dans la série de Mudd, l'âge médian des premiers accidents vasculaires variait entre 20 et 25 ans dans les formes vitamino-sensibles versus 12,5 et 17, 5 ans dans les formes vitamino-résistantes (1). De même, la précocité du traitement a été associée à une réduction de l'incidence de complications thromboemboliques (26). L'homocystinurie doit être évoquée devant toute manifestation thrombo-embolique chez l'enfant ou l'adulte jeune pour commencer le traitement spécifique le plus tôt possible. Par ailleurs, l'association à d'autres facteurs de risque de thromboses, particulièrement les mutations du facteur V de Leiden, augmente l'incidence de ces complications (27). Ainsi, le bilan de thrombophilie complet doit être réalisé chez tous les patients homocystinuriques.

## DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE :

Les tests urinaires de Brandt et de Barber permettent un dépistage rapide grâce à des réactions colorimétriques, mais ils sont peu spécifiques. Le diagnostic d'hyper-homocystéinémie est basé sur le dosage de l'homocystéine plasmatique totale sur tube EDTA ou hépariné. Le prélèvement doit être immédiatement centrifugé. Le plasma obtenu peut être congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$  pendant plusieurs mois (28). La valeur normale de l'homocystéinémie est inférieure à  $154\mu\text{mol/l}$ . Cependant, c'est au-delà de  $504\mu\text{mol/l}$  qu'une anomalie héréditaire du métabolisme de l'homocystéine doit être suspectée et une prise en charge thérapeutique est nécessaire.

La chromatographie des acides aminés plasmatiques doit être réalisée par un laboratoire entraîné. Une déprotéinisation immédiate est nécessaire (17). Dans l'HC, et contrairement aux autres causes d'hyper-homocystéinémie, elle montre une élévation de la méthionine (29-31). Cette caractéristique de la maladie est utilisée pour le dépistage néonatal. Les autres anomalies observées sont une baisse de l'hémicystine et une présence anormale de l'homocystine et des disulfures cystine-homocystéine. Cependant, le taux de méthionine peut baisser avec le temps et des valeurs quasi-normales peuvent être retrouvées chez les patients les plus âgés (30). De même, certains patients ayant une HC vitamine sensible peuvent avoir des taux normaux d'Homocystéine s'ils sont sous de très faibles doses de pyridoxine sous forme de multi-vitamines ou de compléments alimentaires (29, 30). Ainsi, le dosage d'Homocystéine doit se faire deux semaines au moins après l'arrêt de tels produits.

La confirmation du diagnostic est basée à la fois sur le dosage enzymatique et la biologie moléculaire. En effet, aucune des deux techniques n'est sensible à 100% (32). Ainsi, quel que soit le premier choix, en cas de négativité du résultat malgré une forte présomption clinico-biologique l'exploration doit être complétée par l'autre technique.

Le dosage enzymatique peut être réalisé sur fibroblastes ou lymphocytes activés(33, 34). Un résultat négatif peut être observé dans les formes modérées de la maladie (35).

Le diagnostic moléculaire se fait idéalement par le séquençage du gène CBS localisé sur le chromosome 21 (21q22.3), vu le nombre important de mutations privées (17). En effet, plus de 160 variants

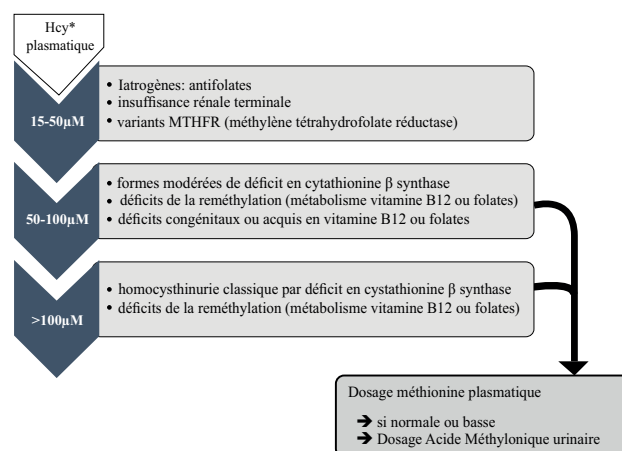
pathogènes ont été décrits. En plus de son intérêt pour confirmer le diagnostic chez le cas index et surtout pour le diagnostic prénatal, le diagnostic moléculaire peut dans certains cas permettre de prévoir la sévérité et le profil de sensibilité de la maladie. En effet, pour cer-

taines mutations à l'état homozygote, une corrélation génotype phénotype a été identifiée. Le variant le plus commun c.833 T > C (p.I278T) décrit surtout en Europe est associé à l'état homozygote à la forme modérée pyridoxino-sensible. Au contraire, d'autres mutations telles que la c.1006C > T (p.R336C) décrite dans la population Qatari (36) et la c.919G > A (p.G307S) en Irlande (26) ont été associées à des formes sévères de la maladie. Cette corrélation n'a pas été retrouvée chez les malades doubles hétérozygotes

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

-le phénotype clinique et surtout le morphotype marfanoïde peut faire évoquer à tort un syndrome de Marfan. Le dosage de l'Homocystéine permet de redresser le diagnostic.

- devant une hyperhomocystéinémie : les valeurs très élevées d'Homocystéine ( $>1004\mu\text{mol/l}$ ) sont le plus souvent associés à l'HC (par déficit en CBS). Toutefois, les déficits de la reméthylation (anomalies du métabolisme des folates ou de la vitamine B12) réalisent les diagnostics différentiels dans cette situation. Un taux de méthionine élevé permet de trancher en faveur de l'HC. Les hyperhomocystéinémies légères (entre 15 et  $504\mu\text{mol/l}$ ) sont observées surtout dans les variants MTHFR, dans les causes iatrogènes d'hyperhomocystéinémie (traitement par méthotrexate, protoxyde d'azote, triméthoprime et autres anti-folates) et l'insuffisance rénale terminale (17, 32, 37). Pour les valeurs intermédiaires (entre 50 et  $1004\mu\text{mol/l}$ ), le dosage de la méthionine et de l'acide méthylmalonique urinaire permettent une orientation du diagnostic en faveur d'une forme très modérée d'HC, ou une anomalie héréditaire ou acquise de la vitamine B12 ou des folates (figure 3).



**figure 3:** Diagnostic différentiel devant une hyperhomocystéinémie d'après (17, 32)

## TRAITEMENT :

En 2017, des guidelines européennes ont été établies pour le diagnostic et la prise en charge de l'HC (32).

Avant tout traitement, l'évaluation du statut de sensibilité à la vitamine B6 doit être faite chez tout patient. La prise en charge ultérieure dépend entièrement de ce statut.

**Le test à la vitamine B6 :** consiste en l'administration de 10 mg/kg/jour de pyridoxine (100-500 mg/jour) pendant une durée de 2 à 6 semaines (32). Un traitement par folate est associé et un éventuel déficit en vitamine B12 doit être corrigé au préalable. En effet, en cas de carence vitaminique le test peut être faussement négatif (26, 38-40). L'apport protéique doit être normal. La sensibilité à la vitamine B6, est attestée par un taux d'Homocystéine < 50  $\mu$ mol/l sur au moins deux prélèvements. Chez les nouveau-nés dépistés, la dose recommandée est de 100 mg/Kg/j et l'évaluation est faite au bout de deux semaines car les formes sensibles sont rares à cet âge.

Les patients dont le taux d'homocystéine baisse de plus de 20% mais reste au-dessus de 50  $\mu$ mol/l sont considérés comme partiellement sensibles. Les patients dont le taux d'homocystéine baisse de moins de 20% sont considérés résistants.

**Objectifs du traitement :** le traitement vise à obtenir un taux d'homocystéine le plus bas possible (< 50  $\mu$ mol/l) pour éviter la survenue de complications notamment thrombo-emboliques et permettre au patient une croissance normale et une intégration optimale dans la vie socio-professionnelle.

### **Moyens thérapeutiques :**

❖ **Vitamine B6 :** donner les doses minimales nécessaires pour avoir un équilibre métabolique. Soit 10 mg/Kg/j (100 à 250 mg/j) chez l'enfant, et 500 mg/j chez l'adulte. A ces doses, il n'y a pas eu d'effets secondaires rapportés (26, 39-42), alors que des doses > 900mg/j ont été associées à la survenue de neuropathie périphérique (43, 44).

❖ **Bétaïne (Cystadane®) :** qui stimule la transformation de l'homocystéine en diméthyl-glycine. La dose initiale est de 50 mg/Kg/j chez l'enfant et de 3 g/j chez l'adulte. Ensuite, la dose est ajustée selon le taux d'homocystéine. Les doses maximales sont de 200 mg/Kg chez l'enfant et 6 g chez l'adulte. Ce traitement est généralement bien toléré et n'a pas d'effets indésirables. Une odeur désagréable (de poisson) peut toutefois être constatée (45) et peut être évitée par l'adjonction de riboflavine. Des cas d'œdème cérébral ont été rapportés en rapport avec une élévation très importante de la méthioninémie. Les symptômes ont régressé plus ou moins rapidement à l'arrêt de la bétaïne et la baisse de l'apport en méthionine (46, 47). C'est pourquoi, le traitement bétaïne doit toujours être associé à un régime limité en méthionine.

❖ **Supplémentation systématique en folate à faible dose :** 5mg/j. en effet, la carence en folate est fréquente chez ces patients (48, 49), de plus les folates ont un rôle bénéfique sur l'hyperhomocystéinémie en stimulant la voie de la reméthylation (50).

❖ **La Vitamine B12 :** doit être dosée dès le diagnostic, avant le test à la vitamine B6 puis régulièrement tout au long du suivi. La supplémentation systématique n'est pas recommandée mais elle est indiquée en cas de carence (32).

❖ **Le régime contrôlé en méthionine :** doit être envisagé chez tous les patients non totalement sensibles. L'apport en met est de 90-120 mg/j chez le nouveau-né dépisté et 200-300 mg de met/j chez le sujet plus âgé. Ce régime nécessite l'utilisation de mixtures d'acides aminés sans méthionine. En cas de non disponibilité des mixtures, un régime hypoprotidique à base d'aliments naturels uniquement peut être envisagé mais une surveillance clinique et biologique stricte est nécessaire pour éviter les carences nutritionnelles (51). Ce régime doit être commencé le plus tôt possible, car le début tardif a été associé à une mauvaise adhérence des patients (38).

❖ **La vitamine C :** il a été prouvé que ce traitement améliore la dysfonction endothéliale chez les patients HC et par conséquent elle réduirait le risque thromboembolique à long terme. Bien qu'elle ne figure pas dans les nouvelles recommandations, certains auteurs l'indiquent chez les patients vitamine B6 résistants au-delà de 15 ans (17, 52). La dose recommandée est de 1g/j.

### **Indications thérapeutiques :**

- Les formes vitamine B6 sensibles normalisent leur taux sanguin d'Homocystéine et ne nécessitent pas de traitement supplémentaire.
- Les formes partiellement sensibles : vitamine B6+ régime +/- Bétaïne +folate
- Les formes résistantes : Bétaïne +régime+ folate (+/- vitamine C au-delà de 15 ans)

### **Traitement préventif :**

La prévention des accidents thrombo-emboliques est primordiale chez les patients atteints d'HC. Un taux d'Homocystéine < 50  $\mu$ mol/l est nécessaire avant toute intervention (ophtalmologique, orthopédique ou autre). L'évaluation pré-anesthésie doit concerner les différentes atteintes notamment cardio-vasculaire et coronarienne (53). Une bonne hydratation est nécessaire pour obtenir des pressions de remplissage correctes. Une prudence particulière est nécessaire lors de l'installation du patient. En post-opératoire, un lever précoce, le port des bas de contention, l'anticoagulation sont nécessaires. L'analgésie par le protoxyde d'azote est à proscrire car celui-ci entraîne une élévation du taux d'Homocystéine.

## SURVEILLANCE :

La surveillance des patients homocystinuriques concerne à la fois l'évaluation de la maladie et la détection des complications mais aussi l'évaluation du traitement, de son efficacité et de ses effets indésirables éventuels (51). Ce suivi nécessite une équipe multidisciplinaire comportant au moins des médecins (pédiatre, interniste, neurologue, ophtalmologue, orthopédiste, anesthésiste et éventuellement d'autres spécialistes au besoin) et un nutritionniste expérimenté.

Le tableau I résume les paramètres de surveillance clinique et paracliniques de l'HC ainsi que le rythme de surveillance (32, 52).

**Tableau I :** Paramètres et rythme de surveillance clinique et paraclinique de l'homocystinurie classique d'après (32, 52)

Paramètres	Domaine	Rythme
Poids, taille	Mesures anthropométriques	Chaque consultation
Périmètre crânien (enfant)		
Respect du régime (parts de méthionine, apport protéique, calorique...)	Evaluation diététique	Chaque consultation
Homocystéine totale plasmatique, méthionine	Bilan métabolique	0-5ans : /1-3 mois 5-15 ans : /3-6 mois >16 ans : /6 mois
Vitamine B12, folates, NFS, albumine, chromatographie des acides aminés plasmatiques, ferritinémie, zinc, 25OHvitamine D, sélénium, acides gras essentiels	Bilan nutritionnel	Annuel si sous régime
Clinique	Neurologique	Annuel
IRM, EEG		Si signes nouveaux
Examen ophtalmologique	Ophthalmologique	Au moins annuel
QI	Neuropsychologique	/sans chez l'enfant
Consultation psychologue ou psychiatre		Au besoin
Ostéodensitométrie	Densité osseuse	/3-5 ans à partir de l'adolescence (sauf signes d'appel)
Lipidogramme, évaluation des facteurs de risque	Cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance puis /an

## EVOLUTION :

Les patients dépistés en période néonatale ont en général un développement mental normal (26, 38-40) et ce quel que soit le profil de sensibilité à la pyridoxine mais moyennant un équilibre métabolique parfait. Chez ces patients, la luxation du cristallin est très rare et lorsqu'elle survient elle est plus tardive et elle est en général associée à un écart du traitement (54). Chez les patients diagnostiqués tardivement, on peut espérer une stabilisation de la maladie sauf pour l'atteinte ophtalmologique qui évolue pour son propre compte. La baisse du taux d'homocystéine s'associe à un risque moindre de complications vasculaires même en l'absence d'un équilibre parfait.

## CONCLUSION :

L'HC est une maladie multi-systémique au carrefour des spécialités. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire. Son diagnostic doit être précoce, car de la précocité du traitement dépend le pronostic ultérieur. Elle doit être évoquée devant toute luxation cristallinienne et tout accident vasculaire même apparemment isolés.

## RÉFÉRENCES :

- [1] Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):1-31.
- [2] Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD. Homocystinuria. Studies of 20 Families with 38 Affected Members. *Jama.* 1965;193:711-9.
- [3] Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R).* Seattle (WA)1993.
- [4] De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S67-70.
- [5] Azzabi S, Barhoumi A, Omar S, Ben Hassine L, Cherif E, Kooli C, et al. [Late revelation of homocystinuria: clinical, biological and progressive aspects]. *Pathologie-biologie.* 2009;57(5):451-5.
- [6] Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H, Fischer C, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat.* 2009;30(6):1021-2.
- [7] Janosik M, Sokolova J, Janosikova B, Krijt J, Klatovska V, Kozich V. Birth prevalence of homocystinuria in Central Europe: frequency and pathogenicity of mutation c.1105C>T (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene. *J Pediatr.* 2009;154(3):431-7.
- [8] Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S84-7.
- [9] Ben Dridi M. Les Maladies Héréditaires du Métabolisme. De La Mise en Place à L'organisation actuelle. Page [internet] Eurobiomed; 2013 [updated 2015; cited 2017 Sep 23]. Available

from [http://www.rare2015.com/tiny\\_mce/plugins/filemanager/files/1\\_eurobiomed\\_final\\_final\\_tunis.pdf](http://www.rare2015.com/tiny_mce/plugins/filemanager/files/1_eurobiomed_final_final_tunis.pdf)

- [10] Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):1-3.
- [11] Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Current drug metabolism.* 2005;6(1):27-36.
- [12] Doshi SN, Goodfellow J, Lewis MJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovasc Res.* 1999;42(3):578-82
- [13] Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):324-322
- [14] Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J Nutr.* 2000;130(2SSuppl):365S-8S.
- [15] Hubmacher D, Cirulis JT, Miao M, Keeley FW, Reinhardt DP. Functional consequences of homocysteinylated of the elastic fiber proteins fibrillin-1 and tropoelastin. *J Biol Chem.* 2010;285(2):1188-98.
- [16] Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987;26(4):959-69.
- [17] Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur amino acid metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 312-21.
- [18] Colafrancesco G, Di Marzio GM, Abbracciavento G, Stoppioni V, Leuzzi V, Ferrara M. Acute psychosis in an adolescent with undiagnosed homocystinuria. *Eur J Pediatr.* 2015;174(9):1263-6.
- [19] Ryan MM, Sidhu RK, Alexander J, Megerian JT. Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent. *J Child Neurol.* 2002;17(11):859-60.
- [20] Hidalgo Mazzei D, Martin Rodriguez S, Perez Molto H, Ruiz Izquierdo J, Baeza I. A forgotten lethal psychosis: a case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(4):235-8.
- [21] Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ.* 1996;313(7064):1037-40.
- [22] Juszko J, Kubalska J, Kanigowska K. [Ocular problems in children with homocystinuria]. *Klin Oczna.* 1994;96(6-7):212-5.
- [23] Zaidi SH, Faiyaz-Ul-Haque M, Shuaib T, Balobaid A, Rahbeeni Z, Abalkhail H, et al. Clinical and molecular findings of 13 families from Saudi Arabia and a family from Sudan with homocystinuria. *Clin Genet.* 2012;81(6):563-70.
- [24] Brenton DP. Skeletal abnormalities in homocystinuria. *Postgrad Med J.* 1977;53(622):488-94; discussion 95-6
- [25] Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(2-3):259-65
- [26] Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2080-5.
- [27] De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, Zappacosta B, Leone G. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2000;26(3):305-11.
- [28] Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 2004;144(6):830-2.
- [29] Orendac M, Zeman J, Stabler SP, Allen RH, Kraus JP, Bodamer O, et al. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):761-73
- [30] Stabler SP, Korson M, Jethva R, Allen RH, Kraus JP, Spector EB, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep.* 2013;11:149-63.
- [31] Bartl J, Chrastina P, Krijt J, Hodik J, Peskova K, Kozich V. Simultaneous determination of cystathionine, total homocysteine, and methionine in dried blood spots by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its utility for the management of patients with homocystinuria. *Clin Chim Acta.* 2014;437:211-7.
- [32] Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(1):49-74.

- [ 33 ] Krijt J, Kopecka J, Hnizda A, Moat S, Kluijtmans LA, Mayne P, et al. Determination of cystathionine beta-synthase activity in human plasma by LC-MS/MS: potential use in diagnosis of CBS deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):49-55.
- [ 34 ] Alcaide P, Krijt J, Ruiz-Sala P, Jesina P, Ugarte M, Kozich V, et al. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine-ss-synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clin Chim Acta.* 2015;438:261-5.
- [ 35 ] Mendes MI, Colaco HG, Smith DE, Ramos RJ, Pop A, van Dooren SJ, et al. Reduced response of Cystathionine Beta-Synthase (CBS) to S-Adenosylmethionine (SAM): Identification and functional analysis of CBS gene mutations in Homocystinuria patients. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):245-54.
- [ 36 ] Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr.* 2010;156(3):427-32.
- [ 37 ] Pillai K, Akhter J, Mekawy A, Chua TC, Morris DL. Physical and chemical characteristics of mucin secreted by pseudomyxoma peritonei (PMP). *International journal of medical sciences.* 2017;14(1):18-28.
- [ 38 ] Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S71-6.
- [ 39 ] Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG.* 2001;108(4):425-8.
- [ 40 ] Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(4):437-47.
- [ 41 ] Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine--a review of human and animal studies. *Toxicol Lett.* 1986;34(2-3):129-39.
- [ 42 ] Mpofu C, Alani SM, Whitehouse C, Fowler B, Wraith JE. No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria. *Arch Dis Child.* 1991;66(9):1081-2.
- [ 43 ] Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *The New England journal of medicine.* 1983;309(8):445-8.
- [ 44 ] Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C, Koch HG, Ullrich K. Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. *Eur J Pediatr.* 1993;152(3):271.
- [ 45 ] Manning NJ, Allen EK, Kirk RJ, Sharrard MJ, Smith EJ. Riboflavin-responsive trimethylaminuria in a patient with homocystinuria on betaine therapy. *JIMD Rep.* 2012;5:71-5.
- [ 46 ] Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, et al. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine beta-Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(4):323-7.
- [ 47 ] Vatanavicharn N, Pressman BD, Wilcox WR. Reversible leukoencephalopathy with acute neurological deterioration and permanent residua in classical homocystinuria: A case report. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 Suppl 3:477-81.
- [ 48 ] Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr.* 1981;99(3):467-72..
- [ 49 ] Ishida S, Isotani H, Furukawa K, Kuhara T. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency associated with megaloblastic anaemia. *J Intern Med.* 2001;250(5):453-6.
- [ 50 ] Tian H, Tian D, Zhang C, Wang W, Wang L, Ge M, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Patients with Hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(7):528-32.
- [ 51 ] Kabra M. Dietary management of inborn errors of metabolism. *Indian J Pediatr.* 2002;69(5):421-6.
- [ 52 ] Wilcken B. Physician's Guide to the Treatment of Metabolic Diseases. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, editors. 2006. p. 105-15.
- [ 53 ] De Lonlay P. Homocystinurie Classique. Page [internet] Orphanet; 2007 Oct 23 [updated 2013 Feb 11; cited 2017 Sep 23]. Available from [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_HomocystinurieClassique-fr-Pro173.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_HomocystinurieClassique-fr-Pro173.pdf)
- [ 54 ] Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(7):738-47.