

Homocystinurie

Auteur : Professeur Jean-Marie Saudubray^{1,2}

Date de création : août 1998

Mise à jour : mai 2002

¹membre du comité éditorial de l'encyclopédie Orphanet

²Département de pédiatrie clinique de génétique médicale, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France. Elisabeth.saudubray@nck.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Incidence](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

Résumé

L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta synthase (CbS) est transmise de manière autosomique récessive, il s'agit d'un défaut de métabolisme de la méthionine. La cystathionine beta synthase est une enzyme qui convertit l'homocystéine en cystéine par trans-sulphuration lors du cycle de la methionine ; elle nécessite le pyridoxal 5-phosphate comme cofacteur. Les deux autres cofacteurs impliqués dans la voie de reméthylation de la methionine sont la vitamine B12 et l'acide folique. Selon les données recensées par les pays où le dépistage néonatal de ce déficit existe, l'incidence estimée est de 1/344 000. Mais dans plusieurs autres pays les chiffres rapportés est bien supérieurs. L'homocystinurie classique s'accompagne de pathologies et de signes cliniques variés et abondants qui impliquent majoritairement 4 systèmes: l'oeil, le squelette, le système nerveux central et le système vasculaire. D'autres organes comme le foie, les cheveux et la peau peuvent également être atteints. Le but du traitement varie selon l'âge du diagnostic. Si le déficit en CbS est détecté chez le nouveau-né, comme idéalement il devrait l'être, le but alors est de prévenir les troubles oculaires, squelettique, les complications de thrombose et de veiller au développement d'une intelligence normale. Quand le diagnostic est posé tard, alors que certaines complications sont déjà apparues, le but du traitement dans ce cas est de prévenir les accidents de thrombose qui mettent en danger la vie du patient et de stopper la progression dans les organes déjà atteints. Ces buts sont atteints par le contrôle ou l'élimination des anomalies biochimiques spécifiques au déficit en CbS.

Mots-clés

cystathionine bêta synthase, cycle de methionine, pyridoxal 5-phosphate, vitamine B12, acide folique

Nom de la maladie et ses synonymes

Homocystinurie classique

Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta synthase

Critères diagnostiques / Définition

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique, due à un déficit héréditaire en cystathionine-synthétase, associant à l'homocystinurie une élévation de la méthionine et l'apparition dans le

sang et dans les urines d'un disulfure mixte homocystéine-cystine. Cliniquement, le premier symptôme est presque toujours l'ectopie cristallinienne avec iridododésis (le bord pupillaire de l'iris n'étant plus maintenu par le cristallin, flotte dans la chambre antérieure de l'oeil et donne un aspect tremblé du regard). L'ectopie cristallinienne expose à la luxation du cristallin et au glaucome. S'associe de façon variable, une hypotonie avec scoliose et pieds

plats valgus, genu valgum et macroskélie de type Marfanique (des plaques rouges survenant par crises sur les joues et la peau, des cheveux fins et blonds). Enfin et surtout, des accidents de thrombose vasculaire veineux ou artériels peuvent survenir à tout moment, dans n'importe quel territoire viscéral ou cérébral ; ils sont notamment déclenchés par les anesthésies générales ou par un facteur favorisant (tabac, alcool, contraception par oestroprogestatifs). Le retard mental est d'importance très variable, parfois complètement absent. Il existe une très grande variabilité de la sévérité clinique d'un malade à l'autre, et au sein d'une même famille. Il existe deux types d'homocystinurie classique : le type I qui est une anomalie de liaison coenzyme/enzyme, et le type II qui est une anomalie directe de l'enzyme avec une pyridoxine inactive. Il s'agit dans les deux cas d'affections récessives autosomiques.

Incidence

L'homocystinurie est une maladie relativement fréquente avec plus de 1000 cas rapportés.

Mode de prise en charge incluant les traitements

L'homocystinurie de type I est pyridoxino-dépendante et le traitement par les fortes doses de pyridoxine (500 mg à 1 g/jour) est actif et suffisant. Avant d'affirmer la pyridoxino-résistance, il faut au moins un traitement de deux mois. Le traitement du second type repose sur un régime pauvre en méthionine (apport sévèrement restreint à 200 mg/24 heures de méthionine environ). L'opportunité d'entreprendre ce traitement diététique très contraignant dans les formes diagnostiquées tardivement, est affaire de cas particulier. Il semble que le maintien du taux d'homocystéine totale au dessous de 50 micromoles/L mette le patient à l'abri des complications de la maladie, notamment des accidents de thrombose.

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur une réponse positive de la réaction de Brandt dans l'urine (très sensible mais non spécifique) et la chromatographie des acides aminés recherchant l'homocystine sanguine et urinaire. De faux négatifs sont fréquents quand la chromatographie des acides aminés n'est pas effectuée immédiatement ou que les urines n'ont pas été immédiatement déprotéinisées. Dans ce cas le dosage de l'homocystine plasmatique totale nettement supérieur à 20 mmol/l constitue un bon argument indirect.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic anténatal est possible par dosage enzymatique sur villosités chorales et sur cellules amniotiques cultivées. La gène de la cystathionine bêta-synthase (CBS) est localisé sur le chromosome 21 et les études moléculaires de la maladie sont en cours.

Références

- Almgren**, B.; Eriksson, H.; Hemmingsson, A.; Hillerdal, G.; Larsson, E.; Aberg, H. : Abdominal aortic aneurysm in homocystinuria. *Acta Chir. Scand.* 144: 545-546, 1978.
- Avramopoulos**, D.; Cox, T.; Kraus, J. P.; Chakravarti, A.; Antonarakis, S. E. : Linkage mapping of the cystathionine beta-synthase (CBS) gene on human chromosome 21 using a DNA polymorphism in the 3-prime untranslated region. *Hum. Genet.* 90: 566-568, 1993.
- Barber**, G. W.; Spaeth, G. L. : Pyridoxine therapy in homocystinuria. (Letter) *Lancet* I: 337 only, 1967.
- Burke**, J. P.; O'Keefe, M.; Bowell, R.; Naughten, E. R. : Ocular complications in homocystinuria: early and late treated. *Brit. J. Ophthalmol.* 73: 427-431, 1989.
- Carey**, M. C.; Donovan, D. E.; Fitzgerald, O.; McAuley, F. D. : Homocystinuria: a clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am. J. Med.* 45: 7-25, 1968.
- Chasse**, J. F.; Paul, V.; Escanez, R.; Kamoun, P.; London, J. : Human cystathionine beta-synthase: gene organization and expression of different 5-prime alternative splicing. *Mammalian Genome* 8: 917-921, 1997.
- Falcon**, C. R.; Cattaneo, M.; Panzeri, D.; Martinelli, I.; Mannucci, P. M. : High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arteriosclerosis Thromb.* 14: 1080-1083, 1994.
- Franken**, D. G.; Boers, G. H. J.; Blom, H. J.; Cruysberg, J. R. M.; Trijbels, F. J. M.; Hamel, B. C. J. : Prevalence of familial mild hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis* 125: 71-80, 1996.
- Gu**, Z.; Ramesh, V.; Kozich, V.; Korson, M. S.; Kraus, J. P.; Shih, V. E. : Identification of a molecular genetic defect in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 49: 406 only, 1991.
- Guttormsen**, A. B.; Ueland, P. M.; Kruger, W. D.; Kim, C. E.; Ose, L.; Folling, I.; Refsum, H. : Disposition of homocysteine in subjects heterozygous for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relationship between genotype and phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 100: 204-213, 2001.

- Harrison, D. A.;** Mullaney, P. B.; Mesfer, S. A.; Awad, A. H.; Dhindsa, H. : Management of ophthalmic complications of homocystinuria. *Ophthalmology* 105: 1886-1890, 1998.
- Janosik, M.;** Oliveriusova, J.; Janosikova, B.; Sokolova, J.; Kraus, E.; Kraus, J. P.; Kozich, V. : Impaired heme binding and aggregation of mutant cystathionine beta-synthase subunits in homocystinuria. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1506-1513, 2001.
- Kluijtmans, L. A. J.;** Boers, G. H. J.; Kraus, J. P.; van den Heuvel, L. P. W. J.; Cruysberg, J. R. M.; Trijbels, F. J. M.; Blom, H. J. : The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 59-67, 1999.
- Kraus, J. P.;** Oliveriusova, J.; Sokolova, J.; Kraus, E.; Vlcek, C.; de Franchis, R.; Maclean, K. N.; Bao, L.; Bukovska, G.; Patterson, D.; Paces, V.; Ansorge, W.; Kozich, V. : The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms. *Genomics* 52: 312-324, 1998.
- Peterschmitt, M. J.;** Simmons, J. R.; Levy, H. L. : Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *New Eng. J. Med.* 341: 1572-1576, 1999.
- Schnyder, G.;** Roffi, M.; Pin, R.; Flammer, Y.; Lange, H.; Eberli, F. R.; Meier, B.; Turi, Z. G.; Hess, O. M. : Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *New Eng. J. Med.* 345: 1593-1600, 2001.
- Yaghmai, R.;** Kashani, A. H.; Geraghty, M. T.; Okoh, J.; Pomper, M.; Tangerman, A.; Wagner, C.; Stabler, S. P.; Allen, R. H.; Mudd, S. H.; Braverman, N. : Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase(CBS) deficiency. *Am. J. Med. Genet.* 108: 57-63, 2002.
- 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.* 21: 738-747, 1998.
- Yap, S.;** Rushe, H.; Howard, P. M.; Naughten, E. R. : The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 24: 437-447, 2001.