

INTERET DU DEPISTAGE DE L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE CONGÉNITALE (HOMOCYSTINURIE)

Ce sujet a été abordé aux XIèmes Journées Nationales Homocystéine du GHF (Groupe Homocystéine France)

12-13 octobre 2006 – Nice

Organisées par Mirande Candito, PhD.

Laboratoire de Biochimie, Hôpital Pasteur, 30 av. de la Voie Romaine, 06002 Nice cdx 1

e-mail : candito.m@chu-nice.fr

Et les membres du Comité Scientifique : A Ankri, C Caruba, E Caussé, B Chadeaux, A Chango,

V Ducros, N Jacob, N Janel, I Redonnet-Vernhet.

Ces journées ont fait le point sur l'intérêt du dosage de l'homocystéine totale plasmatique (tHcy) et sur les résultats inattendus des interventions vitaminiques en prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires. En revanche, les résultats des interventions vitaminiques sont très positifs dans l'Homocystinurie et dans les anomalies du développement embryologique et ces Journées ont introduit une session sur les folates, dont le métabolisme est inséparable de celui de l'homocystéine. Les résumés des interventions seront publiés dans les Annales de Biologie Clinique.

Parmi ces interventions, plusieurs ont décrit des cas d'Homocystinurie, diagnostiqués tardivement, après des accidents thrombotiques vasculaires ou des troubles psychiatriques – dont un cas dramatique – qui auraient peut-être été évités par un diagnostic plus précoce.

Or, dans certains cas, des signes cliniques, par ailleurs inconstants, auraient dû alerter les cliniciens : Morphotype marfanoïde, arachnodactylie, cataracte ou myopie précoces, luxation, translocation du cristallin.

L'intérêt du dosage de la tHcy est le dépistage des hyperhomocystéinémies (HHcy), qui désigne l'augmentation de l'homocystéine dans le plasma.

L'homocystéine est un acide aminé soufré, intermédiaire de la synthèse de la cystéine à partir de la méthionine et qui peut redonner de la méthionine. Si une des deux voies du métabolisme est bloquée par déficit enzymatique, dû à des mutations génétiques sur les deux allèles, l'homocystéine s'accumule dans le sang et les urines, en partie sous forme d'homocystine, fraction dosée également dans l'homocystéine totale plasmatique.

Une élévation plus modeste de l'homocystéine peut être acquise, par déficit vitaminique.

Il faut distinguer les HHcy très importantes observées dans les Homocystinuries, maladies génétiques rares, de celles plus modérées, qui peuvent provenir de causes acquises : carence en vitamines, co-facteurs du métabolisme de l'homocystéine (folates, vitamines B12 et à un moindre degré, B6), d'une insuffisance rénale, d'une hypothyroïdie, de l'alcoolisme – et de causes génétiques : polymorphismes génétiques associés à des carences vitaminiques et certaines hétérozygoties de mutations d'Homocystinurie.

A) Une Homocystinurie, avec excrétion de l'homocystine urinaire > 2 ou 5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine selon les intervenants et hors insuffisance rénale, est une maladie métabolique héréditaire rare (de 1/60000 à 1/250000, selon les régions), causée

1) dans 80% des cas par un déficit de l'activité de la cystathionine γ -synthase (CBS), accompagnée d'une augmentation de méthionine plasmatique, dont la moitié des cas est B6 sensible et

2) dans 20% des cas, par un déficit de l'activité d'enzymes de la reméthylation, principalement la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR), quand son activité résiduelle est inférieure à 20%, mais aussi dans les cas de mutants cobalamine par déficit de la méthionine synthase (MTR) et de la méthionine synthase réductase (MTTR), avec méthionine plasmatique modérément diminuée ou effondrée. Certains mutants cobalamine présentent de plus de l'acide méthylmalonique urinaire et sanguin, ce qui est le cas d'un patient rapporté ici.

Egalement décrits, des déficits en CBS peuvent être révélés tardivement alors que des signes cliniques : ectopie du cristallin, myopie précoce, cataracte, aspect marfanoïde..., auraient dû alerter le clinicien et auraient évité un accident vasculaire dans la plupart des cas. Chez des jumelles homocystinuriques, le traitement contraceptif a pu aggraver le risque de thrombose par HHcy.

La présence de polymorphismes sur le métabolisme de l'homocystéine ne concourt qu'à une faible augmentation de la tHcy et en présence du génotype TT (C677T sur le gène MTHFR), qui diminue d'environ 50% l'activité de l'enzyme, une HHcy

très modérée est observée uniquement si les folates sériques sont inférieurs aux valeurs normales. Mais ce polymorphisme pourrait aggraver la présence d'une autre mutation.

L'homocystine apparaît dans les urines quand la tHcy est $> 100 \mu\text{mol/l}$; elle peut atteindre $350 \mu\text{mol/l}$ dans les cas présentés. Mais il est probable que des HHcy $< 100 \mu\text{mol/l}$, et donc sans Homocystinurie, ont des causes génétiques. Le séquençage des gènes des CBS, MTHFR et l'activité enzymatique des MTR et MTRR sur fibroblastes révéleront des cas méconnus d'Homocystinurie.

Les patients avec Homocystinurie souffrent généralement de troubles oculaires, osseux, de retard mental, de psychose et de thromboses veineuses, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux précoces, d'artérites et ces maladies cardio-vasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité mais peuvent être exempts de ces pathologies.

B) Des HHcy modérées sont associées aux mêmes accidents cardio-vasculaires cités ci-dessus, à l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique ou non ischémique, aux thromboses veineuses, à l'insuffisance rénale, à la démence et aux troubles de l'humeur, à l'ostéoporose, à des anomalies foetales chez la femme enceinte (défaut de fermeture du tube neural...), à des fausses couches spontanées, à des diabètes... et l'intérêt du dosage de tHcy dans des cas souffrant de certaines de ces pathologies a été exposé par communications orales et par affiches.

le Professeur Marco Cattaneo, de l'Université de Milan, Italie, a souligné l'intérêt du traitement des homocystinuriques par vitamine B6, acide folique, vitamine B12, bêtaïne si nécessaire - ce dernier traitement est commercialisé par Orphan Europe, Paris – ce qui diminue fortement la fréquence des accidents vasculaires.

En conclusion, les études d'intervention montrent que l'association HHcy et maladies cardio-vasculaires est causale pour des valeurs très élevées de tHcy telles les Homocystinuries.

Les cinq communications suivantes, de cas d'homocystinurie, dont le diagnostic a été différé, qui seront publiées dans les Annales de Biologie Clinique et intéressent plus particulièrement :

- **Les PEDIATRES,**
- **Les OPHTALMOLOGISTES,**
- **Les NEUROLOGUES,**
- **Les GYNECOLOGUES**
- **Les PSYCHIATRES.**
- **Les INTERNISTES**
- **Les METABOLICIENS**

1^{ère} Communication :

Homocystinurie: à propos d'un accident vasculaire cérébral chez un enfant

Aline Cano, Pr Brigitte Chabrol. Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'Enfant, Hôpital La Timone Enfants, Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

L'Homocystinurie est une cause avérée d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Nous rapportons ici le cas d'un enfant de 7 ans atteint d'une Homocystinurie B6 sensible diagnostiquée avec retard.

Il s'agit deuxième enfant d'un couple non consanguin, sans antécédent particulier, avec un bon développement psychomoteur et une scolarité normale. A l'âge de 7 ans il est admis aux urgences pédiatriques pour une crise généralisée tonique prédominant à droite. Le scanner cérébral révèle un accident hémorragique temporal gauche. Dans le cadre du bilan de cet AVC une artériographie cérébrale est réalisée. Elle ne retrouve pas de malformation vasculaire cérébrale mais un aspect dysplasique des carotides internes. Un traitement anticonvulsivant par phénobarbital est instauré et un retour à domicile est autorisé après une hospitalisation de trois semaines. Deux mois après sa sortie ce jeune garçon est à nouveau hospitalisé pour une impotence fonctionnelle et des troubles trophiques du membre inférieur droit. Le bilan échographique objective une **thrombose de l'artère iliaque** externe droite probablement secondaire à la ponction réalisée pour l'artériographie. Quelques mois plus tard cet enfant est hospitalisé pour un état de mal convulsif avec hémiparésie gauche. Le scanner cérébral réalisé en urgence montre un ramollissement hémorragique sylvien droit ainsi qu'une cicatrice résiduelle du ramollissement temporal postérieur gauche. Il est alors pris en charge en réanimation, période pendant laquelle sont diagnostiquées **deux thromboses veineuses** superficielles (au niveau de voies veineuses périphériques). Une chromatographie des acides aminés plasmatiques révèle alors la

présence d'homocystéine (292 $\mu\text{mol/l}$) et de sulfures doubles (Cystéine-HCy) associés à un taux de méthionine élevé (84 $\mu\text{mol/l}$) et à une baisse de la cystéine (8 $\mu\text{mol/l}$). Le bilan ophtalmologique objective alors une myopie sévère avec une subluxation des 2 cristallins, et une hémianopsie latérale homonyme. La prise en charge par vitamine B6 montrera une sensibilité à la pyridoxine et le déficit en cystathionine béta synthase sera confirmé au niveau des fibroblastes. Actuellement ce jeune homme a 18 ans. Il est traité par un régime hypoprotidique non strict, vitamine B6 et folates. Il présente une épilepsie symptomatique secondaire à ses AVC mais n'a pas représenté de nouvelles manifestations vasculaires.

Le diagnostic aurait du être fait dès le premier AVC d'autant plus qu'il présentait un morphotype longiligne et des cheveux dont la couleur blonde contrastait avec le phénotype familial.

Ce cas clinique souligne l'importance de rechercher systématiquement une Homocystinurie dans le bilan étiologique d'un premier AVC chez l'enfant.

2^{ème} Communication :

Deux cas d'Homocystinurie par déficit en cystathionine β -synthase (CBS) avec présentation clinique inhabituelle

Isabelle Redonnet-Vernhet. Laboratoire de Biochimie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

1^{er} Cas : Jawad **14 ans** est hospitalisé pour retard mental (QI = 45)

Il présente un **morphotype marfanoïde** (+ 4 DS), et une **subluxation bilatérale du cristallin** qui font suspecter le diagnostic d'Homocystinurie congénitale par déficit en CBS.

Le diagnostic est confirmé par la chromatographie des acides aminés et le dosage de l'homocystéine totale plasmatique (Hcy : 250-300 $\mu\text{mol/l}$). L'activité enzymatique de la CBS est effondrée. Le génotypage du gène de la CBS met en évidence, avec la notion de famille consanguine, une mutation à l'état homozygote p.E302K.

En l'absence de compliance au traitement, il présente des saignements des gencives et une hépatomégalie sans ascite, avec signes biologiques d'atteinte hépatique.

Une fibroscopie oeso-gastroduodénale montre la présence de varices gastro-oesophagiennes stade II-III.

Un échodoppler et l'angio-IRM hépatique pose le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari. Le bilan de thrombophilie est négatif.

Une hémorragie digestive sur rupture de varices survient, avec aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire. Le traitement symptomatique est entrepris. Sous régime hypoprotidique et vitaminothérapie associant acide folique, vitamin B6, l'Hcy chute à 40 $\mu\text{mol/L}$

2^{ème} cas : Mme F. âgée de 32 ans, est hospitalisée dans le Secteur grossesse pathologique, pour diminution des mouvements actifs fœtaux, depuis 48 H à 28 SA.

Elle présente un tableau d'éclampsie avec oedèmes du visage; céphalée; TA: 17/9. Le monitoring fœtal couplé à l'échographie fait malheureusement le diagnostic de mort fœtale in utero.

On observe un **syndrome vasculo-rénal** : protéinurie 1.44 g/24h ; créatinine = 108 $\mu\text{mol/L}$; acide urique = 590 $\mu\text{mol/L}$; CRP = 58mg/L; LDH = 1039; PAL = 186 UI/L

Hcy est très élevée : 482 $\mu\text{mol/L}$; les folates plasmatiques: 3.9 nmol/L (N: 6.9-39) et érythrocytaires: 76 nmol/L (N: 213-1470, ainsi que la vitamine B6 : 5.6 nmol/L (N: 20-90) sont diminués. La vitamine B12 n'a pu être dosée. Elle présente le génotype TT du polymorphisme C677T (gène MTHFR).

La chromatographie des acides aminés est en faveur d'un déficit en CBS avec une augmentation de la méthionine = 54 $\mu\text{mol/L}$, une diminution de la cystine = 10 $\mu\text{mol/L}$, présence anormale d'homocystine : 101 $\mu\text{mol/L}$ et de disulfures mixtes. Les facteurs de thrombophilie sont absents. L'examen du placenta met en évidence des lésions **d'infarctus placentaire** et des altérations villositaires, dont l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque.

Le traitement par cystine, acide folique et B6 normalise en un mois l'Hcy à 11.7 $\mu\text{mol/l}$

Le dosage de l'activité CBS dans fibroblastes : 0.2 $\mu\text{katal/Kg prot}$ (2.2-4.4) et la réponse au traitement confirment le diagnostic d'Homocystinurie par déficit en CBS, B6 sensible.

3^{ème} Communication :

Hyperhomocystéinurie avec acidurie méthylmalonique chez un enfant porteur d'une mutation CblD

G. Pitelet¹, C. Caruba², JF Benoist³, M Candito², M Ozenda², H. Ogier de Baulny³.

¹ Neuropédiatrie CHU de Nice ; ² Biochimie Métabolique CHU de Nice ; ³ Laboratoire de Biochimie et d'Hormonologie et Neuropédiatrie Hôpital Robert Debré, Paris

Les erreurs innées du métabolisme de la vitamine B12 sont des pathologies rares. Une dizaine d'anomalies du métabolisme et du transport des cobalamines sont décrites à ce jour. Trois concernent l'absorption et le transport, les autres proviennent d'un défaut d'utilisation cellulaire et de production du coenzyme. Les anomalies d'absorption et de transport se manifestent généralement durant l'enfance, par un retard du développement mental ou une anémie mégalo-blastique.

Les manifestations cliniques des déficits intracellulaires de l'utilisation ou du métabolisme des cobalamines varient selon le défaut d'une ou des deux coenzymes.

Deux anomalies de synthèse isolée de l'adénosylcobalamine sont décrites : CblA et CblB. Elles sont responsables d'un déficit de l'activité enzymatique de la méthylmalonyl CoA mutase, qui se traduit par une acidurie méthylmalonique.

Deux anomalies de synthèse isolée de la méthylcobalamine sont connues : CblE et CblG. Il en résulte une diminution de l'activité de l'homocystéine méthyltransférase, responsable d'une Homocystinurie associée à une méthionine basse.

Trois autres anomalies sont décrites, CblC, CblD et CblF, entraînant simultanément un défaut de synthèse de l'adénosylcobalamine et de la méthylcobalamine, par diminution des activités enzymatiques de la méthylmalonylCoA mutase et de l'homocystéine méthyltransférase. Au niveau biologique, ces anomalies se traduisent par une acidurie méthylmalonique associée à une Homocystinurie. Cliniquement, les sujets atteints de la mutation CblC (la plus fréquente de ces trois anomalies) présentent un retard du développement, des troubles de l'attention, une **anémie mégalo-blastique**. Les patients porteurs des mutations CblD et CblF ont une symptomatologie moins sévère.

Actuellement la différenciation entre la forme CblC et CblD est désormais possible, le gène MMACHC responsable de la forme C ayant été récemment identifié.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 11 ans, se présentant avec une **anorexie** sévère et altération de l'état général, dans un contexte de **retard mental** d'allure fixé, sans anémie mégalo-blastique. Une hyperhomocystéinémie : 220 $\mu\text{mol/l}$ (normale pour l'âge < 10 $\mu\text{mol/l}$) sans augmentation de méthionine, était observée, avec une discrète Homocystinurie : 5 $\mu\text{mol/mmol}$ de créatinine et présence de disulfure mixte homocystine-cystine (normales : indétectables) et une importante acidurie méthylmalonique : 1400 $\mu\text{mol/mmol}$ de créatinine (normale, indétectable). Ce profil orientait vers un cas de cobalamine CblC ou D. La diminution de l'incorporation de propionate marqué dans les fibroblastes et l'absence de mutation sur le gène MMACHC était en faveur d'une CblD.

Sous acide folique, Cystadane (bétaine anhydre), B6 et injection d'hydroxycobalamine pendant un mois, l'homocystéine plasmatique a chuté à 32 $\mu\text{mol/l}$, l'acide méthylmalonique urinaire à 38 $\mu\text{mol/mmol}$ de créatinine, l'homocystine dans les urines est devenue indétectable et l'enfant a repris de l'appétit. Un bilan neuropsychologique permettra d'observer si d'autres troubles cliniques sont réversibles sous traitement. Le dosage d'homocystéine plasmatique a révélé l'Homocystinurie et devrait faire partie du bilan des retards mentaux

4^{ème} Communication :

Hyperhomocystéinémie familiale : découverte, exploration et traitement.

R Calaf (1), D Brunet (2), I Quéré (3), P Charpiot (1), J Gulian (1), I Juhan (2), P Carayon (1).

(1)Laboratoire de Biochimie Secteur Centre (Pr. P. Carayon, Exploration des Maladies Métaboliques), et de Biochimie Fondamentale, Clinique et Biologie Moléculaire, (Pr. P.Charpiot), (2) Laboratoire d'Hématologie et CEHT (Pr. I. Juhan), CHU La Timone, 13385 Marseille, (3) Service de Médecine Interne B, Hôpital Saint Eloi, 34295 Montpellier.

Des antécédents thrombotiques, **thrombose veineuse profonde** du membre inférieur gauche à l'âge de **21 ans** et **embolie pulmonaire** à **32 ans**, ont conduit la patiente âgée de 36 ans à consulter dans le Service d'Exploration et de Diagnostic des maladies thrombotiques (Pr. I. Juhan). Outre un bilan

d'hémostase, un dosage d'homocystéinémie fut pratiqué révélant un taux de 210 $\mu\text{mol/L}$ (normale < 14 $\mu\text{mol/L}$) et une Homocystinurie à 12,1 mmol/mole de créatinine ($n < 0,5$ mmol/L). Les dosages plasmatiques de méthionine et de cystéine permirent de définir un déficit de la voie de transsulfuration. Au cours de l'interrogatoire clinique, la patiente révéla qu'une cousine germaine présentait une hyperhomocystinurie diagnostiquée à l'âge de 6 ans. Un traitement à la vitamine B6 (500 mg/j) fut institué conduisant deux mois plus tard à la normalisation de l'homocystéinémie (9,5 $\mu\text{mol/L}$) et maintenue constante même pour une posologie de 250 mg.

La cousine germaine présentait un taux d'homocystéine de 367 $\mu\text{mol/L}$, taux qui se révéla stable même sous traitement à la vitamine B6 (1 g/j).

Seule l'instauration en parallèle d'un traitement par le CYSTADANE (Orphan Europe www.orphan-europe.com) à 9 g/j a permis d'une part, la diminution du taux d'homocystéine (50 à 70 $\mu\text{mol/L}$), mais en installant d'autre part, une hyperméthioninémie (1000 $\mu\text{mol/L}$ normale 10 – 54 $\mu\text{mol/L}$)

Nous étions donc en présence de 2 phénotypes familiaux totalement différents : l'un sensible à la pyridoxine et l'autre résistant. L'exploration des autres membres de la famille n'a pas apporté d'autres éléments d'information.

L'enseignement majeur a tiré de cette étude est de préconiser une exploration systématique des membres d'une famille si parmi ceux-ci existe un cas d'hyperhomocystéinémie diagnostiquée très précocement dans le cas présent à l'âge de 5 ans ce qui aurait pu peut-être éviter les 2 accidents thrombotiques survenus à 21 et 32 ans chez la cousine de phénotype vitamino-sensible.

5^{ème} Communication :

Découverte d'une Homocystinurie chez des jumelles homozygotes.

C. Caruba¹, E. Millasseau², M. Candito¹, C. Brustié¹, JG. Fuzibet²

¹Laboratoire de Biochimie et ²Service de Médecine Interne, CHU-Nice.

L'Homocystinurie est une pathologie rare s'exprimant, dans sa forme complète, par un phénotype marfanoïde et des manifestations thrombotiques précoces. Cette affection métabolique génétique autosomique récessive est classiquement symptomatique dès l'enfance. Cependant, la méconnaissance de ce syndrome et son hétérogénéité de présentation sont souvent responsables d'un retard diagnostique.

Cas clinique: Il s'agit ici du cas d'une jeune femme de **20 ans**, hospitalisée devant une **thrombose veineuse profonde** ilio-fémoro-poplitée gauche, compliquée d'une **embolie pulmonaire** bilatérale. Cette patiente a une sœur jumelle homozygote. Toutes deux présentent un **morphotype longiligne** avec une **arachnodactylie**, sans hyperlaxité ligamentaire. Elles ont pour antécédents une **subluxation bilatérale des cristallins**, une scoliose, une anémie macrocytaire non étiquetée et un retard mental léger. Elles prennent un *contraceptif oestro-progestatif*. De plus, deux semaines auparavant, il a été diagnostiqué chez notre patiente une rectocolite hémorragique.

Résultats: Le bilan d'exploration biologique d'une thrombophilie s'avère négatif. En revanche, l'homocystéine plasmatique est retrouvée très élevée à 343 $\mu\text{mol/L}$. Le bilan est alors complété (homocystine urinaire, chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires) et confirme le diagnostic d'Homocystinurie. On réalise un séquençage de l'ADN à la recherche d'une mutation sur le chromosome 21 responsable d'un déficit en cystathionine _synthase. Nous procédons également à une enquête familiale, notamment chez **la jumelle** de la patiente.

Alors que ce bilan est en cours, cette dernière présente **une phlébite profonde étendue**, de même topographie que celle de sa sœur. Le diagnostic d'Homocystinurie par déficit en cystathionine _synthase est retenu. Outre le traitement anticoagulant, il est prescrit aux deux patientes une vitaminothérapie associant folates, B1, B6 et B12 (et ce d'autant qu'il a été mis en évidence un déficit en vitamines B6 et B12).

Conclusion : Cette observation souligne **l'intérêt d'inclure dans le bilan d'exploration biologique d'une thrombophilie constitutionnelle le dosage de l'homocystéinémie. Celui-ci doit également être demandé devant l'association de différents symptômes évocateurs bien qu'inconstants (ectopie du cristallin, profil marfanoïde, scoliose, retard mental).**

En effet, la vitaminothérapie peut permettre d'abaisser efficacement le taux d'homocystéine plasmatique et ainsi éviter les accidents thromboemboliques.

Ceux-ci surviennent souvent dès l'enfance, dans les territoires artériels et veineux, et peuvent s'avérer catastrophiques sur le plan vital ou fonctionnel. Le fait surprenant réside ici dans la quasi-simultanéité des thromboses chez ces deux sœurs, posant la question d'une véritable programmation génétique.

Remarque : Dans les années 1960, dans l'utilisation de **contraceptifs oestro-progestatifs**, des cas de thromboses veineuses et d'embolie pulmonaire ont été rapportés, ainsi que des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. Avec les nouveaux contraceptifs, moins fortement dosés, ces cas dramatiques semblent avoir nettement diminué (Vandenbroucke J, 2001). Cependant, ces traitements diminuent les vitamines B6 et B12, ce qui pourrait en partie expliquer le risque accru de thromboses artérielles et veineuses qu'ils entraînent.

Comme il est souligné dans le résumé, l'Homocystinurie devait être évoquée devant l'association de différents symptômes évocateurs : ectopie du cristallin, profil marfanóide et le **traitement oestro-progestatifs a aggravé le risque de thrombose. L'administration de ce traitement pose un problème dans l'Homocystinurie non traitée.**

6^{ème} Communication :

Hyperhomocystéinémies, Homocystinuries et manifestations psychiatriques : à propos d'un cas clinique.

Jocelyne Laurent. Pédiatrie, CHPG, Monaco Principauté.

Les complications psychiatriques de l'Homocystinurie sont connues depuis longtemps.

Abott et col. (1987) ont montré que 51% des 63 patients avec Homocystinurie par déficit en CBS (age moyen au moment du diagnostic: 19 ans) présentent : des troubles obsessionnels compulsifs : 5%, une dépression : 10%, des troubles du comportement : 17%(violence physique), des désordres de la personnalité : 19%, des troubles psychiques plus sévères dans les formes B6-insensibles. Aucun patient n'était schizophrénique, pathologie plus fréquente dans les troubles de la reméthylation (MTHFR ou défauts du métabolisme de B12). Les signes psychiatriques étaient révélateurs de l'Homocystinurie chez seulement 2,8% des patients.

Cas clinique :

Salomé née le 27/02/85, **décédée à l'âge de 20 ans.**

Ses antécédents personnels : grossesse normale née à terme, césarienne pour siège, développement psychomoteur normal, eczéma, asthme jusqu'à 5 ans, résultats scolaires corrects mais manque de concentration, très sportive - n'ont rien de remarquables mais il faut noter une **myopie, avec port de lunettes depuis l'âge de 10 ans.**

Ses antécédents familiaux ne montrent rien de particulier chez sa mère, qui mesure 1,75m ; mais **son père mesure 1,92m, est décédé à 52 ans d'un infarctus et présentait des problèmes psychologiques.** Salomé avait des demi-frères jumeaux (maternels), dont 1 malentendant et un demi-frère (paternel) myope et longiligne.

Salomé n'a eu aucun problème jusqu'à la séparation très violente des parents à l'âge de 10 ans, le grand-père maternel poignarde le père après une dispute conjugale devant Salomé. Salomé vit chez son père qui décède d'une crise cardiaque dans ses bras. A partir de la séparation de ses parents, apparition de **troubles du comportement**, de l'humeur, de l'attention, conduite sexuelle à risque et hospitalisation **en pédopsychiatrie à l'âge de 16 ans**, après violence envers sa mère. Le compte rendu des psychiatres avait évoqué des troubles graves de la personnalité. Le traitement par neuroleptiques fut inefficace et les séjours en psychiatrie fréquents.

L'Homocystinurie a été découverte par les ophtalmologistes, à l'âge de 20 ans, évoquée devant l'ectopie du cristallin lors d'un examen de routine. Une semaine plus tard, deux crises convulsives généralisées se produisaient, ainsi qu'une thrombophlébite cérébrale.

A l'hospitalisation à la Timone à Marseille pour complément de bilan, était noté: **jeune fille très grande, bras longs, visage allongé**, diplégie faciale, ralentissement psychomoteur avec faciès inexpressif. Hypertonie extrapyramidale avec roue dentée des membres supérieurs.

Biologie : homocystéinémie à 327 μ mol/l, augmentation de la méthionine et un traitement par vitamine B6 et spéciafoldine était initié. Salomé se suicidait par défenestration le soir même...

Cas de la littérature n°1

Freeman en 1972 décrivait un cas d'Homocystinurie présentant un tableau réversible de **schizophrénie**, d'une jeune fille de 15 ans avec discret retard mental présentant depuis deux ans **une maladie psychiatrique progressive** (hallucinations, désorientation temps/espace, catatonie) résistante aux différents traitements.

Le bilan biologique a montré un taux élevé d'homocystéine, avec Homocystinurie sans augmentation de méthionine et sous pyridoxine, vitamine B12 et acide folique, les signes psychotiques disparaissaient. Une sœur présentait les mêmes anomalies biologiques sans signe clinique, malgré le même déficit enzymatique de la MTHFR.

Cas de la littérature n°2

S. C.H. Li et P.M. Stewart décrivaient en 1999 le cas d'une jeune femme de 31 ans ayant présenté durant 3 semaines des épisodes **d'hallucination avec désordres affectifs**, sans conduite addictive. Sept ans auparavant, le diagnostic d'Homocystinurie B6 sensible avait été posé à l'occasion **d'une thrombose du sinus sagittal et d'un accident thrombo embolique pulmonaire en post partum**. L'Homocystinurie était de $437\mu\text{mol/l}$. Lors d'une hospitalisation en Psychiatrie, un nouveau dosage d'homocystine urinaire à $443\mu\text{mol/l}$ montrait que le traitement vitaminique n'était pas suivi et le traitement par pyridoxine 400mg/j a entraîné une amélioration clinique spectaculaire. L'homocystine urinaire est devenue indétectable après 4 semaines de traitement par la vitamine B6.

Cas de la littérature n°3

M. Ryan et J. Megerian, en 2002, ont décrit le cas d'un jeune homme de 17 ans présentant **brutalement des hallucinations visuelles, auditives, une instabilité émotionnelle et une paranoïa. Il est agité, tremblant et en pleurs. Plus de vie sociale et scolaire...** Ce jeune homme est grand, mince, sans anomalie des cristallins, ni de pectus excavatum. Un traitement par anxiolytique et neuroleptique est sans effet. Son bilan biologique montre une augmentation de l'homocystéinémie à $194\mu\text{mol/l}$, avec hyperméthioninémie et déficit de l'activité de la CBS par dosage enzymatique sur fibroblastes. Un traitement par vitamine B6 est institué, qui s'accompagne d'une amélioration spectaculaire et d'un retour à l'école après quelques semaines...

En conclusion, **les symptômes psychiatriques peuvent être le signe révélateur ou survenir dans le décours de plusieurs maladies héréditaires du métabolisme dont l'Homocystinurie**. Comme les maladies métaboliques constituent une des seules causes pour lesquelles **une prévention et/ou un traitement peuvent être instaurés, il est indispensable de les évoquer face à une présentation psychiatrique**.

L'Hyperhomocystéinémie peut constituer un marqueur des déficits en vitamines du groupe B, le diagnostic d'Homocystinurie demande un bilan complémentaire, enzymatique ou de biologie moléculaire. Quelle que soit son origine, ce peut être la cause de certains désordres neurologiques et psychiatriques.

Conclusion des XIèmes Journées Nationales Homocystéine (Nice Octobre 2006)

Ces présentations soulignent l'existence de signes cliniques inconstants chez les sujets homocystinuriques.

Mais quand ces signes existent : cataracte, myopie précoce, mobilité ou luxation du cristallin, morphotype marfanoïde, accidents thrombotiques précoces, ils sont évocateurs d'une Homocystinurie pour laquelle un traitement existe.

Un retard scolaire, des troubles psychiatriques, peuvent aussi provenir d'une maladie métabolique, dont l'Homocystinurie.

Pour plus d'information sur l'Homocystinurie n'hésitez pas à adresser vos demandes à l'adresse mail suivante : homocystinuria@orphan-europe.com

ET SI C'ETAIT UNE HOMOCYSTINURIE ?

Faire le diagnostic d'une Homocystinurie est parfois difficile, et l'errance diagnostique fait encourir un risque à ces patients qui peuvent présenter des complications vasculaires sévères. Certains cas cliniques diagnostiqués tardivement, après 9 à 25 ans d'évolution dans certains pays, en témoignent.

Le Groupe Homocystéine France souhaite vous faire partager les communications sur des cas d'Homocystinurie diagnostiqués avec retard. Elles ont été présentées et discutées lors des XIèmes Journées Nationales Homocystéine (Nice Octobre 2006). Nous souhaitons ainsi aider à un diagnostic plus précoce de cette affection métabolique génétique autosomique récessive, qui est classiquement symptomatique dès l'enfance.

En effet, il existe des SIGNES D'ALERTE, certes inconstants, mais qu'il faut rappeler pour pouvoir les reconnaître et évoquer le diagnostic plus précocement. Ceci assurera un meilleur devenir à ces patients, et permettra aussi une amélioration clinique spectaculaire sous traitement.

SIGNES D'ALERTE INCONSTANTS

devant faire évoquer un diagnostic d'Homocystinurie

1. **Signes OCULAIRES :**
 - a. Myopie précoce
 - b. Cataracte précoce
 - c. Luxation ou translocation ectopie du cristallin
2. **Signes MORPHOLOGIQUES / SQUELETTIQUES :**
 - a. Aspect marfanoïde
 - b. Arachnodactylie
 - c. Ostéoporose
3. **Signes VASCULAIRES**
 - a. Accident vasculaire cérébral précoce
 - b. Thromboses veineuses précoces
 - c. Infarctus du myocarde
 - d. Artérites
4. **Signes PSYCHIATRIQUES (résistants aux traitements habituels):**
 - a. Structure psychotique, hallucinations
 - b. Trouble de l'humeur et du comportement (violence physique)
 - c. Trouble obsessionnel compulsif
 - d. Retard mental, Démence

IL EST RECOMMANDE DE RECHERCHER UNE HOMOCYSTINURIE AU COURS DU BILAN ETIOLOGIQUE DES CAS SUIVANTS :

- _ Premier AVC chez l'enfant
- _ Ectopie du cristallin
- _ Retard mental, troubles de l'humeur et du comportement
- _ Antécédent familial d'hyperhomocystéinémie sur enquête familiale
- _ Thrombophilie constitutionnelle