

Homocystinurie classique

Guide destiné aux parents, aux patients et aux familles



www.e-hod.org

Introduction

Vous ou votre enfant êtes atteint d'une maladie appelée **homocystinurie** (également appelée "homocystinurie classique").

Au départ, toute information concernant des maladies comme l'homocystinurie est difficile à comprendre, en particulier dans un moment où l'on est naturellement très inquiet et où l'on reçoit subitement un flot d'informations médicales.

La description de cette maladie dans une brochure vous permettra d'en prendre connaissance à tout moment et de noter toutes les questions importantes que vous pourriez souhaiter poser à votre **médecin spécialiste**, à votre **infirmière** ou à votre **diététicien**.

Table des matières

p. 4	Comment l'organisme gère-t-il les protéines ?
p. 5	Dégradation de la méthionine et de l'homocystéine
p. 6	Homocystinurie
p. 6	Quels sont les symptômes ?
p. 7	Traitement
p. 9	Pourquoi ai-je ou mon enfant a-t-il cette maladie ?
p. 10	Quel sera l'avenir de mon enfant ?
p. 10	Grossesse
p. 11	Évolution à long terme des patients traités atteints d'homocystinurie
p. 11	Voyages
p. 12	Glossaire

Comment l'organisme gère-t-il les protéines ?

Les aliments contenant des **protéines** sont **les œufs, le lait, le poisson, la viande, le fromage, le pain**, etc. Au cours de la digestion, les protéines sont décomposées en molécules plus petites (ou "**éléments constitutifs**") qui sont transportées dans le sang et utilisées dans la croissance et la réparation des tissus.

Ce qui était au départ un steak ou un verre de lait est ensuite dégradé en 20 "éléments constitutifs" individuels appelés des acides aminés. Ces acides aminés circulent dans le flux sanguin et sont distribués aux cellules où ils sont nécessaires. L'un de ces acides aminés est appelé la méthionine.

L'excès de méthionine par rapport aux besoins de l'organisme est dégradé. L'homocystéine est formée au cours de la dégradation de la méthionine.

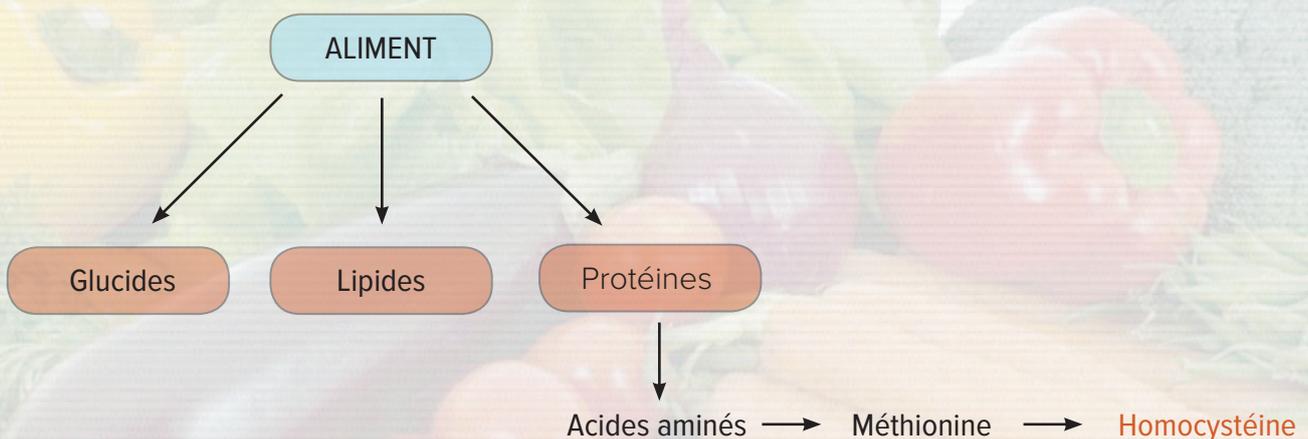


Figure 1 : Les aliments ingérés sont dégradés en divers composés

Dégradation de la méthionine et de l'homocystéine

La dégradation de la méthionine est complexe.

L'**homocystéine** est formée lors de la dégradation de la **méthionine** ; elle est ensuite soit dégradée en une substance inoffensive appelée **cystathionine**, soit à nouveau recyclée en méthionine.

Les **enzymes** sont les éléments qui permettent la survenue des réactions chimiques dans l'organisme. La conversion de l'**homocystéine** en **cystathionine** nécessite l'intervention d'une enzyme appelée **cystathionine bêta synthase (CBS)**. Pour agir efficacement, cette enzyme a besoin de la **vitamine B6 (pyridoxine)**.

Si l'enzyme CBS n'agit pas efficacement, l'homocystéine (et la méthionine) **s'accumulera dans l'organisme**. C'est cette accumulation d'homocystéine qui est responsable des problèmes de santé et provoque la maladie appelée **homocystinurie**.

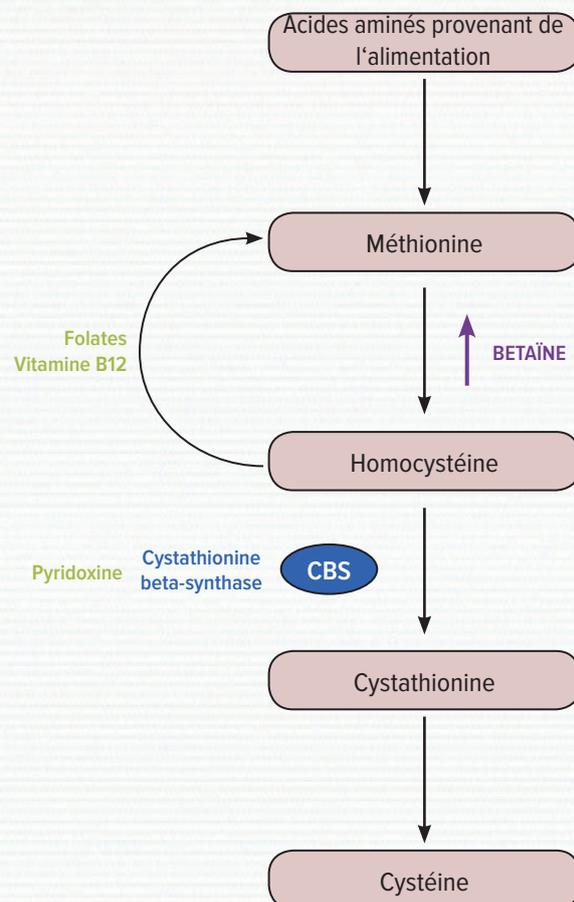


Figure 2 : métabolisme de la méthionine

Homocystinurie

Le terme “**homocystinurie**” se réfère à la **présence d’homocystéine** dans **l’urine** ; elle survient lorsque les taux sanguins d’homocystéine sont élevés. Il existe différents types d’homocystinurie, causés par différents dysfonctionnements du **métabolisme de la méthionine**. L’homocystinurie classique désigne la forme impliquant un **dysfonctionnement de la CBS** (Cystathionine B-synthase) (voir figure 2).

Quels sont les symptômes ?

Les **symptômes** varient d’une personne à l’autre et peuvent apparaître à différents âges. Les bébés naissant avec une homocystinurie semblent généralement **normaux** à la naissance. Dans plusieurs pays, l’homocystinurie peut être détectée dans un programme de dépistage sanguin à la naissance.

L’homocystinurie produit un vaste éventail de symptômes qui peuvent commencer à se développer progressivement à partir de l’âge de quelques mois. Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement quatre systèmes du corps : **les yeux, le cerveau, les os et le système vasculaire** (vaisseaux sanguins). Les symptômes oculaires les plus fréquents incluent la myopie sévère, la luxation du cristallin (ectopie du cristallin) et le glaucome. Les symptômes oculaires sont souvent les premiers signes de la maladie et peuvent mettre en lumière le diagnostic sous-jacent. L’homocystinurie peut également causer **un retard du développement et des difficultés d’apprentissage** ; chez les patients plus âgés non traités, des problèmes psychiatriques ont en outre été rapportés. Les taux d’homocystéine très élevés augmentent la tendance du sang à coaguler ; en conséquence, même les personnes jeunes atteintes d’homocystinurie peuvent développer une **thrombose** artérielle ou veineuse pouvant se manifester par des accidents vasculaires cérébraux, des crises cardiaques et une thrombose veineuse. **Des atteintes squelettiques** sont également observées ; il a notamment été observé que les patients non traités sont souvent plus grands que la moyenne et ont des bras et des jambes plus longs. Une **ostéoporose** précoce peut également être observée chez les hommes et les femmes affectés.

Il est important de noter que le **traitement précoce peut prévenir** un bon nombre de ces symptômes ou **empêcher l’aggravation** des symptômes éventuellement présents au moment du diagnostic.

La liste ci-dessus n’est en aucun cas exhaustive. Les patients atteints d’homocystinurie peuvent développer un large éventail de symptômes, et tous les patients ne développent pas les mêmes symptômes.

Traitement

Objectifs du traitement

L'âge du diagnostic initial de l'homocystinurie et la sévérité de la maladie détermineront les différents objectifs thérapeutiques.

Chez les nouveau-nés souffrant d'homocystinurie, l'objectif est de prévenir la survenue de symptômes et de veiller au développement d'une croissance et d'une intelligence normales.

Lorsque le diagnostic est posé plus tardivement dans la vie, alors que certains symptômes se sont déjà développés, l'objectif est de prévenir de nouvelles complications telles que les événements thromboemboliques (comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou les crises cardiaques) et d'empêcher l'aggravation des symptômes déjà présents.

Afin d'atteindre ces objectifs cliniques, toutes les options thérapeutiques visent à réduire les taux d'homocystéine dans le sang.

Le type de traitement de l'homocystinurie dépend largement de la réponse des taux d'homocystéine du patient au traitement par pyridoxine (vitamine B6) ; ainsi, l'homocystinurie est souvent classifiée en 2 types :

- 1. Homocystinurie répondant à la pyridoxine*
- 2. Homocystinurie ne répondant pas à la pyridoxine.*

Au moment du diagnostic, un traitement test par pyridoxine est effectué chez tous les nouveaux patients, afin de déterminer s'ils sont ou non répondeurs avant d'initier un traitement diététique.

1. Homocystinurie répondant à la pyridoxine

Chez les patients se révélant répondeurs à la pyridoxine (c'est-à-dire présentant une baisse significative de leur valeur d'homocystéine sous traitement par pyridoxine), de fortes doses de pyridoxine (vitamine B6) constitueront la base du traitement. Les effets secondaires sont rares ; cependant, vous devrez consulter votre médecin si vous êtes inquiet.

2. Homocystinurie ne répondant pas à la pyridoxine

Pour les patients ne présentant pas de baisse de leur taux d'homocystéine sous traitement par pyridoxine seule, des options thérapeutiques supplémentaires seront requises. Un programme thérapeutique individualisé sera initié et contrôlé par un médecin expérimenté, afin d'obtenir le meilleur résultat possible pour chaque patient.

Un patient peut ainsi recevoir certains ou tous les traitements indiqués ci-dessous.

A) Régime pauvre en méthionine : Un régime pauvre en méthionine, destiné à abaisser les taux élevés d'homocystéine, est souvent utilisé dans le traitement de l'homocystinurie ne répondant pas à la pyridoxine. Ce régime particulier sera prescrit par un médecin en concertation avec un diététicien, et sera surveillé régulièrement et modifié en fonction des taux sanguins d'homocystéine et de méthionine. Le régime comprend 3 composants :

i) Éviction des aliments à forte teneur en protéines comme la viande, les œufs, etc. ; cependant, la méthionine étant un acide aminé essentiel, de petites quantités mesurées de protéines naturelles seront nécessaires à la croissance normale et au bon développement. La quantité de protéine requise varie pour chaque patient.

ii) Boisson protéinée de substitution sans méthionine - Formule spéciale, constituée de tous les acides aminés en dehors de celui qui augmente les taux d'homocystéine, à savoir la méthionine. Dans la mesure où la faible quantité de protéines naturelles autorisée dans le régime ne suffit pas à répondre à nos besoins quotidiens en protéines, cette boisson spéciale (protéines synthétiques) constitue un élément très important du régime car elle apporte tous les autres acides aminés requis par notre organisme en dehors de l'acide aminé „nocif“. Des suppléments en cystéine peuvent également être requis, cet acide aminé étant souvent insuffisant chez les personnes atteintes d'homocystinurie.

iii) Aliments à faible teneur en protéines et sans protéine, incluant les fruits, les légumes et les produits pauvres en protéine disponibles dans le commerce, comme la farine, le pain, les pâtes, le lait à faible teneur en protéines, etc. Ces derniers aliments, appelés „free foods“ (aliments autorisés), peuvent être consommés sans restriction.

B) Supplémentation vitaminique par pyridoxine, acide folique et vitamine B12 : L'objectif de la supplémentation en ces vitamines ou cofacteurs (pyridoxine, acide folique et vitamine B12) est d'optimiser l'activité des enzymes du métabolisme de la méthionine, ces enzymes ayant besoin de ces vitamines pour fonctionner efficacement (Voir figure 2). Ces suppléments sont généralement administrés par voie orale, bien que des injections de vitamine B12 puissent parfois être requises.

C) La bétaine est une substance naturellement présente dans certains aliments, qui active une autre voie enzymatique (parfois appelée voie de recyclage) et réduit les taux d'homocystéine en la reconvertissant en méthionine.

Il est très important que vous preniez tous vos médicaments conformément à la prescription de votre médecin

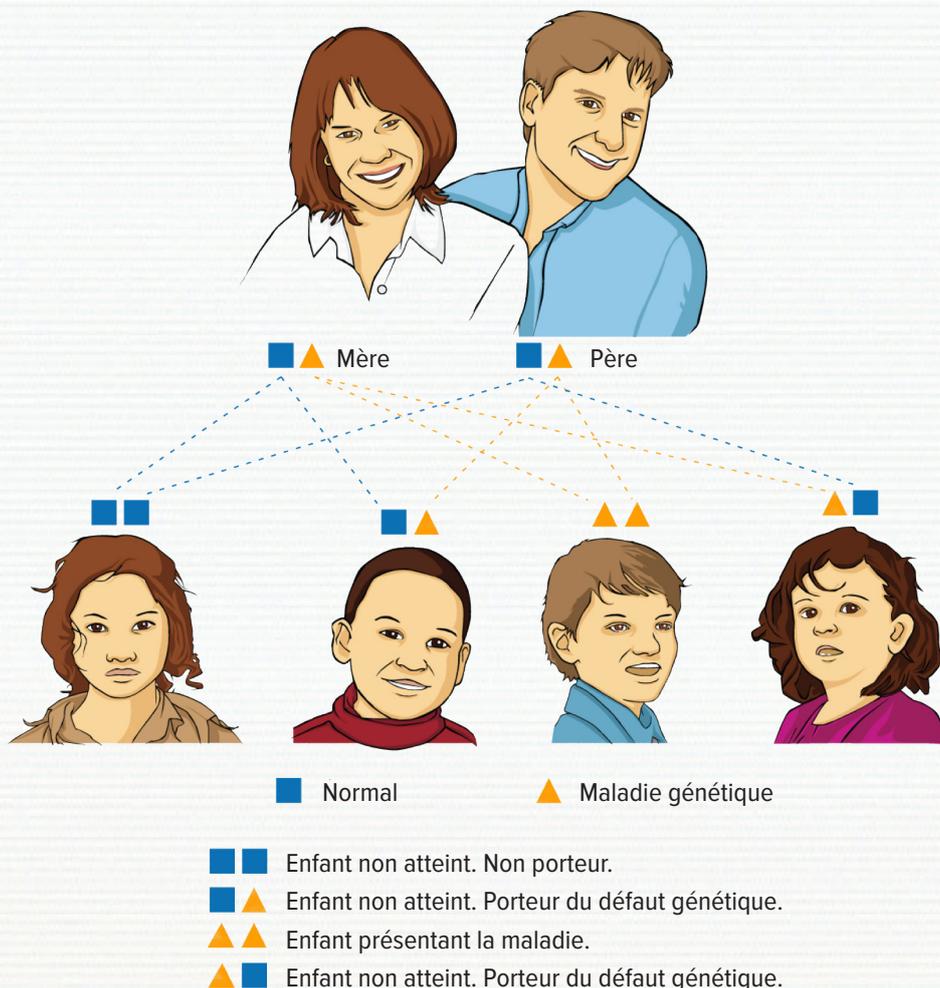
Pourquoi ai-je ou mon enfant a-t-il cette maladie ?

L'homocystinurie classique est une **maladie génétique**. Cela signifie qu'elle est transmise par les gènes, et non causée par un événement éventuellement survenu pendant la grossesse. Les maladies génétiques sont **héréditaires**, et il existe **différents modes de transmission**. Le mode de transmission de l'homocystinurie est dit **autosomique récessif**, ce qui signifie qu'un défaut génétique est hérité de chaque parent. En d'autres termes, les deux parents sont porteurs de l'homocystinurie.

Les personnes ayant un gène CBS normal et un gène CBS muté (homocystinurie) sont dites **"porteuses"**. Les porteurs vont bien et ne présentent normalement **aucun symptôme** de la maladie. Lorsque les deux parents sont porteurs, il y a un risque sur quatre (25%) à chaque grossesse que le nouveau-né ait une homocystinurie. Il y a également 1 chance sur 2 (50%) que le bébé soit porteur, comme les parents, et 1 chance sur 4 (25%) qu'il hérite de deux gènes normaux.

Le schéma ci-dessous illustre ce fonctionnement :

Figure 3:



Quel sera l'avenir de mon enfant ?

Comme décrit précédemment, le type de manifestation de **l'homocystinurie** est très variable. Il s'agit cependant d'une maladie chronique qui requiert un traitement à vie, ainsi qu'une surveillance et des visites cliniques chez un médecin spécialiste.

Pour les nouveau-nés diagnostiqués et traités peu après leur naissance, l'évolution à long terme est **excellente**, avec des complications minimales attendues si l'enfant a un contrôle métabolique optimal. Un bon contrôle métabolique constant pendant l'adolescence et à l'âge adulte assure les meilleures chances d'une **vie normale en bonne santé**.

Chez certaines personnes, la maladie n'est diagnostiquée que plus tardivement dans l'enfance ou au début de l'âge adulte ; en conséquence, des problèmes peuvent être déjà établis, notamment des **difficultés d'apprentissage** et des **problèmes oculaires**. Cependant, le traitement destiné à contrôler les taux d'homocystéine est tout aussi important chez ces personnes, afin **d'empêcher l'aggravation des symptômes** déjà présents, ainsi que la survenue de toute autre complication comme l'AVC.

Aujourd'hui, de nombreux adultes diagnostiqués à la naissance il y a plus de 30 ans ont une vie normale et fondent leur propre famille, font des études supérieures et exercent toutes sortes d'activités professionnelles.

Votre médecin pourra vous mettre en relation avec d'autres familles affectées par cette maladie si vous le souhaitez.

Grossesse

Si possible, toutes les grossesses doivent être planifiées et des précautions prises avant la conception, en concertation avec votre spécialiste.

Pendant votre grossesse, les soins seront partagés entre votre **spécialiste** et votre équipe d'obstétrique locale. Cela permettra de faire en sorte que tout au long de la grossesse, tant la mère que le bébé recevront le maximum de soutien possible. Vous serez probablement surveillée plus étroitement et certains des traitements, comme par exemple le **régime alimentaire** ou les **médicaments**, pourront **être modifiés**.

Un **mauvais contrôle métabolique** pendant la grossesse augmente le risque de complications, en particulier de fausse couche et de thrombose ; le contrôle des taux d'homocystéine est donc particulièrement important, et des agents fluidifiant le sang peuvent être prescrits (en concer-

tation avec un hématologue) afin de réduire le risque de thrombose pendant la grossesse et jusqu'à 10 semaines après.

En adhérant aux traitements prescrits, les complications potentielles peuvent généralement être évitées, et une issue favorable, tant pour la mère que pour l'enfant, peut être attendue ; un grand nombre de grossesses et de naissances heureuses a ainsi été rapporté.

Les femmes sous contraceptif oral doivent consulter leur médecin en cas de diagnostic d'homocystinurie, dans la mesure où le risque accru de thrombose dû à la maladie peut être augmenté par la prise de contraceptifs oraux.

Évolution à long terme des patients traités atteints d'homocystinurie

Les patients diagnostiqués lors d'un dépistage à la naissance ou très tôt dans la petite enfance, et ayant reçu un **traitement précoce** avec un **bon contrôle biochimique** bénéficient et jouissent d'une **vie normale**.

Chez les patients présentant déjà **des symptômes** au moment du diagnostic, le traitement permettant un **bon contrôle biochimique** a permis de **stopper l'évolution des symptômes** et **d'améliorer la qualité de vie**.

Si vous avez besoin d'aide supplémentaire pour bien suivre votre traitement, vous devez faire appel à votre médecin.

Voyages

Les voyages ne doivent pas constituer de problème pour les personnes atteintes d'homocystinurie, mais il est prudent de prendre des **précautions raisonnables** si vous prévoyez un long voyage ou si vous partez à l'étranger.

Il serait sage de vérifier que votre lieu de destination dispose **d'infrastructures médicales** adaptées pour le cas où vous tomberiez malade pendant votre voyage.

Il est absolument indispensable de **poursuivre votre régime** et **votre traitement** pendant votre voyage, et de veiller à disposer des **réserves adéquates** pour la durée de votre absence.

Si vous prévoyez d'effectuer un trajet de type long courrier, vous devez en discuter avec votre médecin car des précautions supplémentaires peuvent être requises pour prévenir le risque de **thrombose** - notamment veiller à beaucoup s'hydrater pendant le voyage, mettre des bas de contention (disponibles en pharmacie), se déplacer et éviter toute prise de produits sédatifs (comme les somnifères ou l'alcool).

Vous devrez disposer **d'informations concernant la nature de votre maladie**, dans la mesure où l'homocystinurie est une **maladie rare** que de nombreux médecins n'auront pas rencontrée auparavant. Ces informations pourront vous être fournies par votre équipe médicale. Pour les périodes prolongées à l'étranger, votre équipe médicale devrait être en mesure de vous recommander un médecin local qui pourra superviser vos soins.

Glossaire

Acides aminés : éléments constitutifs des protéines

Dépistage néonatal : test sanguin effectué chez les bébés dans les premiers jours suivant la naissance, à la recherche de diverses maladies génétiques/métaboliques. Certains pays y incluent l'homocystinurie ne répondant pas à la pyridoxine.

Enzyme : protéine de l'organisme qui permet l'accélération des réactions chimiques

Cofacteur : composé naturellement présent dans l'organisme (vitamine), nécessaire au bon fonctionnement d'une enzyme

Voie orale : par la bouche

Pédiatre : médecin spécifiquement formé dans les soins des enfants

Méthionine : acide aminé converti en homocystéine dans le corps

Homocystéine : acide aminé dont le taux est élevé dans l'homocystinurie

Cystathionine bêta synthase (CBS) : enzyme déficiente dans l'homocystinurie

„Bon contrôle métabolique“ : lorsque les taux d'homocystéine sont maintenus dans l'intervalle voulu de manière à minimiser les complications



Pour toute information complémentaire et coordonnées d'associations de patients :

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

Si vous avez des questions concernant votre traitement ou tout autre aspect de l'homocystinurie, veuillez contacter votre médecin spécialiste, votre infirmière spécialisée, votre diététicien ou votre médecin.

Cette brochure émane du projet E-HOD qui a bénéficié d'un financement de l'Union européenne. Pour toutes informations complémentaires :

http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-HOD souhaite remercier tout particulièrement le Dr. Sufin Yap pour sa contribution au texte original de cette brochure.