



Thrombose veineuse profonde comme mode de révélation d'une homocystinurie chez l'enfant

W.MESSADI (1) , O.GACEM (2) ,S .TAZIPT(3)

1 CHU Issaad Hassani Beni Messous, Service de Pédiatrie B

2 CHU Issaad Hassani Beni Messous, Service de Pédiatrie B

3 CHU Issaad Hassani Beni Messous, Service de Pédiatrie B

Avicenna medical research is licensed under a Creative Commons 4.0 International License.



ARTICLE HISTORY

Received: 14 January 2026

Final Revision: 03 March 2026

Accepted: 05 March 2026

Online Publication: 01 April 2026

KEYWORDS

homocystinurie, thrombose, luxation du cristallin, enfants, cystathionine bêta-synthase

CORRESPONDING AUTHOR

messadiwas@hotmail.fr

DOI

[10.34118/amr.v5i1.4535](https://doi.org/10.34118/amr.v5i1.4535)

A B S T R A C T

Introduction :

L'homocystinurie est une maladie métabolique rare, autosomique récessive, secondaire à un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS). Elle se caractérise par des atteintes vasculaires, osseuses, neurologiques et ophtalmologiques. Le diagnostic précoce et la prise en charge adaptée permettent de prévenir les complications graves.

Observation :

Nous rapportons le cas d'une fille de 11 ans, présentant des thromboses multiples, un retard global des acquisitions psychomotrices, une déficience intellectuelle, des cheveux friables, des déformations osseuses et une luxation bilatérale du cristallin. L'angioscanner a révélé une artériopathie diffuse des membres inférieurs avec thrombose veineuse profonde, un angioscanner thoracique a montré une embolie pulmonaire bilatérale, et l'angioscanner cérébral a objectivé une thrombose veineuse cérébrale étendue. Le dosage plasmatique d'homocystéine était très élevé (450 $\mu\text{mol/L}$), confirmant le diagnostic d'homocystinurie.

Conclusion :

L'homocystinurie, bien que rare, doit être suspectée devant la combinaison de thromboses multiples, atteintes ophtalmologiques, déformations osseuses et troubles neurologiques. La prise en charge précoce, multidisciplinaire et adaptée permet de limiter les complications sévères et d'améliorer la qualité de vie des patients.

1. Introduction

L'homocystinurie est une erreur innée du métabolisme des acides aminés,

le plus souvent liée à un déficit en cystathionine β -synthase (CBS), enzyme essentielle du métabolisme de la méthionine [1].

Cette anomalie enzymatique provoque une accumulation d'homocystéine dans le plasma, responsable d'atteintes multisystémiques affectant principalement les systèmes neurologique, ophtalmologique, squelettique et vasculaire [2,3].

Sur le plan clinique, l'homocystinurie peut se manifester par un retard du développement psychomoteur, des troubles cognitifs, des anomalies morphologiques évoquant un phénotype marfanoïde, ainsi que par des complications thromboemboliques parfois inaugurales. Ces dernières constituent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints.

Le diagnostic est souvent retardé, en particulier dans les pays où le dépistage néonatal n'est pas systématique, en raison de la variabilité et de la progression insidieuse des signes cliniques. La consanguinité parentale et les antécédents familiaux thromboemboliques doivent alerter le clinicien et orienter vers une pathologie métabolique héréditaire.

Nous rapportons ici le fait clinique d'une jeune fille âgée de 11 ans admise pour exploration d'une thrombose veineuse profonde, chez laquelle le contexte clinique et familial a fortement orienté vers le diagnostic d'homocystinurie.

2. Observation clinique

Jeune fille âgée de 11 ans admise pour prise en charge et exploration d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche.

2.1 Antécédents

La patiente est issue d'une grossesse suivie et menée à terme. Le développement psychomoteur était marqué par un retard global des acquisitions : maintien de la tête à 7 mois, position assise à 9 mois, marche autonome à 18 mois et apparition des premiers mots à 18 mois. La propreté diurne et nocturne n'était pas acquise à l'âge actuel. Le langage était globalement correct, mais avec une compréhension diminuée et une peur marquée de l'étranger (Figure 1).

Le développement intellectuel révélait une déficience intellectuelle légère à modérée. La patiente était

scolarisée en deuxième année d'adaptation pédagogique avec un rendement scolaire inférieur à la moyenne. Les vaccinations n'avaient été effectuées que jusqu'à l'âge de 4 mois.

Sur le plan familial, la patiente est issue d'un mariage consanguin de deuxième degré. Une sœur est suivie pour une maladie coeliaque confirmée histologiquement. Une cousine maternelle présente un antécédent de thrombose veineuse cérébrale associée à un retard mental.

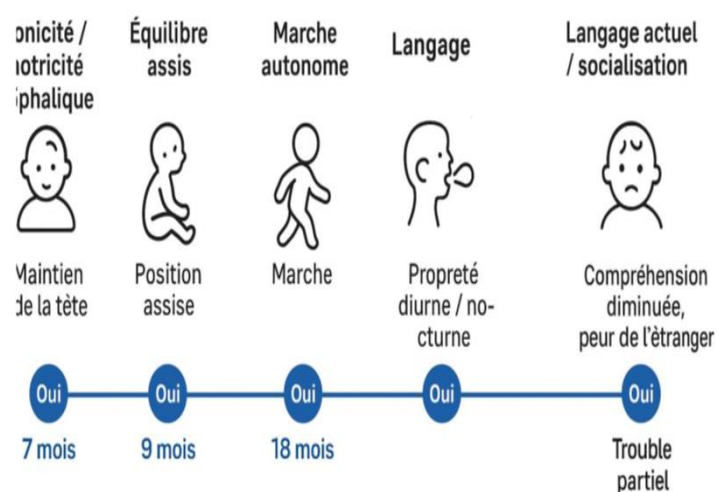


Figure 1 : Retard des acquisitions psychomotrices

2.2 Examen clinique

À l'admission, l'état général était conservé. Le poids était de 29 kg (P3), la taille de 135 cm (< P3) et le périmètre crânien de 53 cm (P16). Les constantes hémodynamiques étaient stables.

L'examen cutané retrouvait des cheveux friables, cassants et dépigmentés (Figure 2a). L'examen thoracique montrait un pectus excavatum sans détresse respiratoire (Figure 2b). L'examen cardiovasculaire était normal.

L'examen locomoteur objectivait une arachnodactylie (Figure 2c), un genu varum, (Figure 2d), ainsi que des polyarthralgies des grosses articulations. Le membre inférieur gauche était tuméfié, froid et douloureux, avec un signe de Homans positif (Figure 2e).

L'examen neurologique retrouvait une enfant consciente (score de Glasgow 15/15), avec des antécédents de convulsions tonico-cloniques généralisées, une irritabilité et un retrait social.



Figure 2 : (a) décoloration des cheveux ; (b) pectus excavatum (c) arachnodactylie (d) genu valgum (e) tuméfaction du MI gauche

2.3. Explorations complémentaires

L'examen ophtalmologique a mis en évidence une luxation cristallinienne bilatérale intra vitréenne, postérieure à droite et antérieure à gauche, cette dernière exposant à un risque de blocage pupillaire et indiquant une prise en charge chirurgicale.

Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale était extrêmement élevé à 450 $\mu\text{mol/L}$. La vitamine B12 était normale (268 pg/mL) et la vitamine B9 à la limite inférieure de la normale (2,13 pg/mL).

Les explorations immunologiques (anticorps anti phospholipides et anticorps antinucléaires) étaient négatives,

Permettant d'écarter une étiologie auto-immune.

La confirmation moléculaire du diagnostic par analyse génétique du gène CBS n'a pas pu être réalisée chez notre patiente en raison de contraintes structurelles et organisationnelles locales. En Algérie, l'accès aux plateformes de séquençage à haut débit (NGS) demeure limité dans le secteur public hospitalier, et les analyses génétiques pour les maladies métaboliques rares ne sont pas disponibles en routine.

Le dosage de la méthionine plasmatique n'est pas disponible dans notre centre hospitalo-universitaire. Cette analyse nécessite une chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à une spectrométrie de masse, technique actuellement non accessible en routine dans notre établissement.

(CblF), n'a pas été réalisé pour les mêmes raisons logistiques. Cependant, les dosages de vitamine B12 et d'acide folique étaient normaux, sans anémie mégalo-blastique ni cytopénie, rendant une cobalaminopathie peu probable.

En l'absence de confirmation moléculaire à ce stade, le diagnostic d'homocystinurie classique par déficit en cystathionine β -synthase a été retenu sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques concordants, comprenant :

- Une hyperhomocystéinémie sévère
- Un phénotype clinique évocateur
- Un contexte de consanguinité
- L'exclusion formelle des autres causes d'hyperhomocystéinémie
- (carence en vitamine B12 ou B9, insuffisance rénale, hypothyroïdie, troubles de la reméthylation)

Conformément aux recommandations internationales, si l'analyse moléculaire constitue le gold standard diagnostique, la prise en charge peut être initiée devant un tableau clinico-biologique typique, en particulier dans les contextes à ressources limitées.

L'ensemble des données cliniques et biologiques a permis de retenir le diagnostic d'homocystinurie classique, probablement secondaire à un déficit en cystathionine- β -synthase.

Lors de l'évaluation diagnostique, plusieurs examens d'imagerie ont été réalisés afin de préciser l'étendue des atteintes vasculaires :

- Angioscanner des membres inférieurs : a montré une artériopathie non occlusive diffuse et une thrombose veineuse profonde étendue de la veine fibulaire jusqu'à la veine iliaque (Figure 3a).
- Angioscanner cérébral : a mis en évidence une thrombose veineuse cérébrale étendue, sans signes de complications hémorragiques ni d'engagement cérébral (Figure 3b).

Angioscanner thoracique : a révélé une embolie pulmonaire bilatérale sous-segmentaire, avec un retentissement parenchymateux gauche basal de type infarctus (Figure 3c).

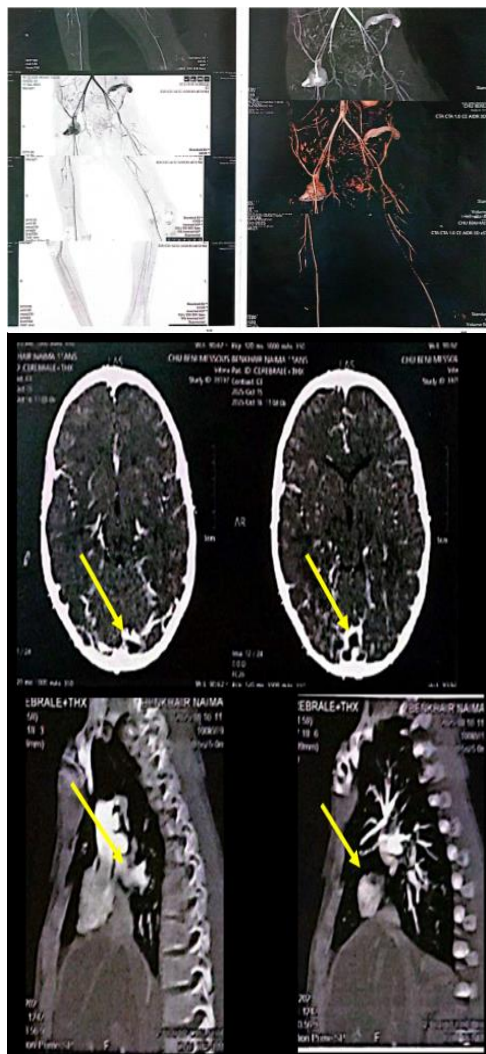


Figure 3: (a) Angioscanner des membres inférieurs artériopathie non occlusive diffuse et une thrombose veineuse profonde étendue de la veine fibulaire jusqu'à la veine iliaque ;(b)Angioscanner cérébrale thrombose veineuse cérébrale ; (c) Angioscanner thoracique embolie pulmonaire bilatérale sous-segmentaire

Ces examens confirment la sévérité et la diffusion systémique des atteintes vasculaires, illustrant le risque élevé de morbidité associé à l'homocystinurie non traitée ou diagnostiquée tardivement.

Un test formalisé de responsivité à la pyridoxine selon le protocole standardisé (100–500 mg/j pendant deux semaines avec contrôle séquentiel de l'homocystéinémie) n'a pas été réalisé initialement en raison du contexte thrombotique aigu nécessitant une prise en charge urgente.

Le traitement par pyridoxine a été instauré de manière empirique en association avec les autres mesures thérapeutiques, conformément aux recommandations internationales en situation d'urgence

2.4. Prise en charge thérapeutique

Le traitement comprend plusieurs volets complémentaires :

- **Traitement anticoagulant** : Initiation d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à 100 UI/kg toutes les 12 heures pendant deux semaines, relayée par un anticoagulant oral direct (rivaroxaban) à la dose de 5 mg/jour, afin de contrôler et prévenir les thromboses pendant un minimum de 6 mois. Une anticoagulation prolongée pourra être discutée si l'hyperhomocystéinémie reste insuffisamment contrôlée.
- **Traitement chirurgical ophtalmologique** : Extraction intracapsulaire en urgence de la luxation antérieure du cristallin gauche pour éviter le blocage pupillaire et l'hypertonie, et planification d'une vitrectomie, phacophagie et implantation d'un implant intraoculaire à droite en urgence différée.
- **Supplémentation vitaminique** : Administration de pyridoxine (vitamine B6) en tant que cofacteur de la cystathionine bêta-synthase, associée à la supplémentation en vitamine B9 et B12 pour optimiser le métabolisme de l'homocystéine.
- **Mesures diététiques** : Mise en place d'un régime strict pauvre en méthionine avec restriction protéique sévère et prise de mélanges d'acides aminés sans méthionine.
- **Traitement par bêtaïne** : Prescrite à 100-150 mg/kg/jour en deux prises, la bêtaïne agit comme substrat alternatif pour la reméthylation de l'homocystéine, visant à abaisser sa concentration plasmatique.
- **Suivi neurologique et osseux** : Surveillance des convulsions et de l'état neurologique, ainsi qu'une ostéodensitométrie programmée tous les cinq ans à partir de 10 ans pour dépister une éventuelle ostéoporose.

2.5. Évolution

L'objectif thérapeutique était d'obtenir une réduction significative de l'homocystéinémie plasmatique avec une cible <100 µmol/L et idéalement <50 µmol/L, afin de diminuer le risque thrombotique à long terme.

Sous traitement combiné associant anticoagulation, pyridoxine, bétaine, supplémentation vitaminique et régime pauvre en méthionine, l'évolution biologique a été marquée par une diminution progressive du taux d'homocystéine plasmatique, passant de 450 µmol/L initialement à 260 µmol/L à 1 mois, 150 µmol/L à 3 mois, puis 160 µmol/L à 6 mois. Cette légère réascension observée à 6 mois pourrait s'expliquer par une observance diététique imparfaite, fréquente dans ce type de pathologie chronique nécessitant une restriction protéique stricte, motivant un renforcement des mesures diététiques et une réévaluation de l'observance thérapeutique

- Sur le plan clinique, aucune récurrence thrombotique n'a été observée au cours du suivi. La récupération fonctionnelle a été progressive, avec reprise de la marche autonome après 7 mois, sous rééducation motrice adaptée.
- Sur le plan ophtalmologique, l'intervention chirurgicale programmée a été différée en raison d'un contrôle métabolique jugé insuffisant, avec une homocystéinémie persistante >100 µmol/L, exposant à un risque thromboembolique peropératoire accru. Une optimisation métabolique est en cours avant reprogrammation
- Sur le plan neurocognitif, une stabilisation de l'état neurologique a été constatée, sans aggravation du retard cognitif au cours du suivi.

Aucun événement intercurrent majeur ni hospitalisation répétée n'a été rapporté.

Tableau 1 : Diagnostic différentiel des principales causes d'hyperhomocystéinémie avec atteintes ophtalmologiques et squelettiques. Adapté et modifié d'après Morris et al., 2017 [1]

Entité	Luxation cristallinienne	Morphotype	Neurologie	Biochimie	Risque thrombotique
Homocystinurie CBS	Subluxation cristallinienne, souvent inféro-nasale	Marfanoïde	Retard psychomoteur / déficience intellectuelle	↑ Homocystéine >100 µmol/L + ↑ Méthionine	Élevé, veineux > artériel
Syndrome de Marfan	Subluxation souvent supérieure	Marfanoïde	Non typique	Normale	Faible
Déficit MTHFR	Rare	Variable	Possible	↑ Homocystéine modérée, méthionine ↔	Modéré
Troubles de la méthylation (cblC, etc.)	Variable	Non spécifique	Précoce sévère	↑ Homocystéine, méthionine ↓/normale	Oui, thromboembolie possible

3.Discussion

L'homocystinurie classique due à un déficit en cystathionine β -synthase (CBS) est une erreur innée du métabolisme de la méthionine, se manifestant par une hyperhomocystéinémie sévère, souvent $> 100 \mu\text{mol/L}$, associée à une élévation de la méthionine plasmatique. Ces anomalies biochimiques constituent un critère diagnostique robuste dans les formes cliniques évocatrices. (4-6). La luxation bilatérale du cristallin représente l'un des signes cliniques les plus évocateurs de la maladie. Elle est rapportée chez plus de 50 % des enfants avant l'âge de 8 ans et chez près de 80 % des patients non sensibles à la pyridoxine. Contrairement au syndrome de Marfan, la luxation

les causes d'hyperhomocystéinémie tout en orientant vers des investigations enzymatiques et génétiques ciblées.

Les complications vasculaires constituent l'élément pronostique majeur. Les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les atteintes artérielles et peuvent survenir dès l'enfance (7-10). Dans les formes non sensibles à la vitamine B6, environ 25 % des patients présentent un événement thrombotique au moment du diagnostic. (11 -13).

L'hyperhomocystéinémie sévère constitue un facteur de risque thrombotique majeur par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes interdépendants (14).

Au niveau vasculaire, l'accumulation d'homocystéine altère la fonction endothéliale en réduisant la biodisponibilité du monoxyde d'azote et en stimulant l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (12).

Par ailleurs, elle favorise l'activation plaquettaire et modifie l'équilibre des facteurs de coagulation, créant un état d'hypercoagulabilité (13).

Enfin, elle interfère avec les mécanismes de fibrinolyse et inhibe l'activité des anticoagulants naturels, augmentant ainsi le risque de formation et de persistance des caillots sanguins (7-9).

Ces mécanismes expliquent l'incidence élevée des événements thrombotiques (surtout veineux), parfois comme manifestation inaugurale, même chez les enfants.

Recommandations récentes (European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects – E-HOD) (14,15)

est souvent inféro-nasale, comme observé chez notre patiente. (5-9).

Les anomalies squelettiques, incluant l'arachnodactylie et le pectus excavatum, confèrent un morphotype marfanoïde fréquemment décrit dans l'homocystinurie. Les manifestations neurologiques, telles que le retard psychomoteur, la déficience intellectuelle et l'épilepsie, sont plus fréquentes dans les formes diagnostiquées tardivement (4-11).

Le diagnostic différentiel de l'hyperhomocystéinémie doit être structuré, car plusieurs causes peuvent mener à des niveaux élevés d'homocystéine, mais avec des implications cliniques et thérapeutiques différentes .

Selon les recommandations du consortium E-HOD (European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects), qui regroupe plus de 70 centres internationaux, les objectifs thérapeutiques sont clairement définis (16-17).

L'objectif principal est de maintenir les concentrations plasmatiques d'homocystéine totale (tHcy) en dessous de $100 \mu\text{mol/L}$, et idéalement inférieures à $50 \mu\text{mol/L}$ chez les patients sensibles à la pyridoxine, afin de réduire significativement la morbidité vasculaire .

Les stratégies thérapeutiques recommandées incluent un régime pauvre en méthionine associé à des suppléments nutritionnels (folates, B6, B12) adaptés selon la réponse au traitement, ainsi que la bétaine en cas de non-réponse à la pyridoxine .

Stratégies de traitement :

Régime pauvre en méthionine et suppléments nutritionnels (folates, B6, B12) adaptés selon la réponse pyridoxine.

Bétaine en cas de non-réponse à la pyridoxine.

Gestion de la thrombose : en présence de facteurs additionnels de risque.

Ces recommandations reflètent l'évolution récente de la littérature et l'effort de standardisation des soins au niveau européen pour améliorer les résultats cliniques à long terme.

Risque thrombotique récurrent et prophylaxie à long terme

Les données issues des registres montrent que dans les formes non sensibles à la vitamine B6, environ

25 % des patients présentent un événement thrombotique au moment du diagnostic.

Le risque de récurrence est significatif, justifiant

- Un suivi clinique et biologique régulier et
- Des approches personnalisées de prophylaxie anticoagulante.
- Éducation des patients et des familles sur la reconnaissance des signes d'alerte thrombotique.

Originalité de notre cas

Ce cas illustre une présentation clinique rare, avec un événement thrombotique inaugural révélateur d'homocystinurie par déficit en CBS, bien que cela survienne dans moins de 25 % des cas.

L'association de signes ophtalmologiques typiques (luxation cristallinienne), un morphotype marfanoïde et des anomalies biochimiques marque un phénotype complet, renforçant l'importance d'un diagnostic précoce pour prévenir les complications vasculaires graves

4. Conclusion

L'homocystinurie est une maladie métabolique rare mais grave, dont le diagnostic est souvent retardé. Ce cas illustre une présentation sévère révélée par des thromboses multiples chez un enfant présentant des signes cliniques évocateurs depuis la petite enfance.

Le dosage de l'homocystéine plasmatique constitue un examen clé permettant un diagnostic rapide. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire est essentielle afin de réduire la morbidité, en particulier les complications thromboemboliques, et d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital.

Consentement éclairé écrit des parents a été obtenu pour la publication de ce cas clinique et des données associées. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt et n'avoir reçu aucun financement pour ce travail.

5. References

1. Morris AAM, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:49-74.
2. Thomas JA. Homocystinuria and cobalamin disorders. In: Bernstein LE, et al., editors. *Nutrition management of inherited metabolic diseases*. 2nd ed. Cham: Springer; 2022. p. 197-210.
3. Weber HJ. Classical homocystinuria: an epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1214.
4. Al-Sadeq DW, et al. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes (Basel)*. 2020;11(3):330.
5. Thomas JA. Homocystinuria and cobalamin disorders. In: Bernstein LE, et al., editors. *Nutrition management of inherited metabolic diseases*. 2nd ed. Cham: Springer; 2022. p.197 210.
6. Weber HJ. Classical homocystinuria: an epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1214.
7. Pande AKR, et al. Novel homozygous MTHFR variant causing homocystinuria. *AACE Endocrinol Diabetes*. 2025;12(2):128 131.
8. Gerrard A, Dawson C. Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. *J Clin Pathol*. 2022 Sep 19;jclinpath-2021-208029. doi:10.1136/jclinpath-2021-208029
9. PNDS. Homocystinurie par déficit en cystathionine- β -synthase. Paris: Programme National de Diagnostic et de Soins; 2022.
10. Bittman S, Dupont M, Martin L, et al. Clinical characteristics and management of homocystinuria: a case series. *J Clin Med Res*. 2023;15(2):76 83.
11. Althubity AA. Homocystinuria: advances in metabolic and molecular therapies targeting homocysteine pathways. *Mol Med Rep*. 2026;33:34.
12. Perla-Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007;32:561-572.
13. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37:1-31.
14. Morris AAM, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:49 74.
15. Althubity AA. Homocystinuria: advances in metabolic and molecular therapies targeting homocysteine pathways. *Mol Med Rep*. 2026;33:34. doi:10.3892/mmr.2025.13745
16. Kožich V, et al. Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry—Part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):677-692.

17. Morris AM, et al. Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD Registry—Part II: dietary and pharmacological treatment. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):693-708.