

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Homocystinurie par déficit en cyathionine-bêta-synthase (CBS)

Argumentaire

Filière de Santé Maladies Rares G2M



Octobre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'hôpital Necker-Enfants malades. Il a servi de base à l'élaboration du PNDH Homocystinurie par déficit en cythionine- β -synthase (CBS).
Le PNDH est téléchargeable sur le site de la HAS.

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Argumentaire	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	18
Annexe 2. Liste des participants	19
Références bibliographiques	21

Liste des abréviations

AA	Acides Aminés
AAE	Acides Aminés Essentiels
AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Education de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)
AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AJPP	Allocations Journalières de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AVK	Anti-vitamine K
BIMDG	British Inherited Metabolic Diseases Group (société scientifique anglaise pour les maladies héréditaires du métabolisme)
CAAp	Chromatographie des acides aminés plasmatiques
CBS	Cystathionine-bêta-synthase
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DADFMS	Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales
DCI	Prescription en Dénomination Commune Internationale
DHA	Acide docosahexaénoïque
DPN	Diagnostic Prénatal
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
Hcyt	Homocystéine totale plasmatique
MAA	Mélange d'acides aminés
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
Met	Méthionine plasmatique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
NS	Non sensible
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PS	Partiellement sensible
QI	Quotient Intellectuel
RNP	Référence Nutritionnelle pour la Population
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
S	Sensible
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
TS	Très sensible
VMOE	Vitamines, minéraux et oligo-éléments

Préambule

Le PNDS « Homocystinurie par déficit en cyathionine-bêta-synthase » (CBS) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Adam, 2013, UK	pratiques diététiques	non	Oui Centres MHM européen	non	181 patients avec HCU	la prescription de restriction alimentaire par les centres IMD diminue avec l'âge
Benevenga, 1984, USA						
Bremme, 2003, Suède						
Huchon, 2016, France	Recommandations concernant les fausses-couches	oui	oui	non		Guide des pratiques cliniques françaises
Huemer, 2015, EU	revue systématique et recommandations proposées concernant le dépistage néonatal des homocystinuries et des troubles de la méthylation	oui	oui	non	486 patients	Recommandation du dépistage pour la cystathionine bêta-synthase et le déficit sévère en MTHFR.
Keller, 2019, suisse	Dépistage néonatal des homocystinuries : recommandations récentes versus pratique actuelle		oui	non	32 programmes de dépistage de 18 pays. 111 patients	En raison de l'évolution favorable des patients traités précocement, le dépistage pour les homocystinuries est recommandé. Amélioration en tenant compte de la médiane de la population. Les marqueurs pertinents doivent être combinés ; l'utilisation des outils post-analytiques proposés par le projet CLIR, qui considère par exemple le poids de naissance et l'âge gestationnel) est recommandée. le tHcy et l'acide méthylmalonique devraient être mis en œuvre comme marqueurs de second niveau

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Moat, 1999, UK	Recommandations pour la mesure en laboratoire de l'homocystéine dans le diagnostic et le suivi des patients atteints d'hyperhomocystéinémie		oui	non		la concentration d'hcy plasmatique totale doit dépasser 60 µmol/L avant que l'homocystine libre plasmatique ne devienne détectable par chromatographie. L'évaluation de l'excrétion urinaire d'hcy indique qu'elle peut ne pas devenir systématiquement détectable par chromatographie conventionnelle ou HPLC jusqu'à ce que l'hcy totale plasmatique dépasse 150 µmol/L.
Monagle, 2018, Australie	Guidelines de l'American Society of Hematology (ASH), concernant la prise en charge de la TEV pédiatrique.		Oui	Oui		Bien que le panel ait proposé de nombreuses recommandations, des recherches supplémentaires sont nécessaires. Les priorités comprennent la compréhension de l'histoire naturelle de la thrombose asymptomatique, la détermination des limites des sous-groupes qui permettent la stratification du risque des enfants pour l'escalade du traitement et l'étude appropriée des nouveaux agents anticoagulants chez les enfants.
Monagle, 2018, Australie	utilisation pratique des anticoagulants chez les enfants		Oui	non		La prise en charge de la TEV chez les enfants et les nouveau-nés nécessite l'utilisation de l'anticoagulation.
Morris, 2017, UK	Guidelines pour le diagnostic et la prise en charge du déficit en cystathionine bêta-synthase		Oui	non		Recommandations de maintenir la concentration d'homocystinurie plasmatique en dessous de 100 µmol/L car les niveaux fluctuent et les complications associées à des niveaux élevés sont si graves.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Mudd, 1985, USA	Maladie vasculaire et métabolisme de l'homocystéine		Oui		50 patients	Association entre une maladie vasculaire prématurée et de légères altérations du métabolisme de l'homocystéine.
Mudd, 1995, USA	Hyperméthioninémie persistante isolée		Oui		30 patients atteints d'hyperméthioninémie persistante isolée	Les métabolites de la transamination de la méthionine s'accumulaient anormalement uniquement lorsque les concentrations plasmatiques de méthionine dépassaient 300-350 µM
Ortel, 2020, Chili	Guidelines pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse : traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	Oui	Oui			utilisation d'un traitement thrombolytique pour les patients atteints d'EP et de troubles hémodynamiques
Powers, 2019, USA	Mise à jour 2019 des recommandations 2018.		Oui			Recommandation pour la prise en charge précoce des patients ayant subi un AVC ischémique aigu
Schunemann, 2018, Canada	Prise en charge de la thromboembolie veineuse : prophylaxie pour les patients hospitalisés et non hospitalisés					Le comité a recommandé sous condition l'utilisation de bas de contention gradués ou d'héparine de bas poids moléculaire chez les voyageurs au long cours uniquement s'ils présentent un risque élevé de TEV

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Biasiutti, 1994, Suisse		Oui				Dans les situations à risque inévitable (par exemple, période périopératoire ou péripartale), la prophylaxie est obligatoire chez les patients atteints d'homocystinurie.
Cozar, 2015, Espagne						

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Dai, 2021, Chine	Résumer le processus métabolique du Hct dans le corps humain, les niveaux de Hct à différents stades de la grossesse normale rapportés dans des études précédentes et la relation entre le Hct et les complications de la grossesse	Oui		Etude bibliographique		Réduire le niveau de Hct avec une dose élevée de suppléments d'acide folique au cours de la prochaine grossesse pourrait être utile pour les femmes qui ont souffert de complications de grossesse dues au HHct
De Franchis, 1998, Italie	Aspects cliniques du déficit en cystathionine β -synthase : quel est le spectre ?					L'homocystinurie représente un bon modèle pour expliquer les différences cliniques fréquemment observées chez les patients atteints de maladies monogéniques.
Green, 2017, USA	Description des connaissances actuelles sur la carence en B12					
Gupta, 2016, USA	Examiner l'effet d'un régime supplémenté en bêtaïne sur les souris Tg1278T Cbs-/- déficiente en CBS et comparer son efficacité aux données publiées en utilisant un régime restreint en méthionine	Oui		Etude sur la souris. Tg-1278T Cbs-/- et Tg-1278T Cbs+/-		la supplémentation alimentaire en bêtaïne a des effets bénéfiques sur les souris déficientes en Cbs, elle n'est pas aussi efficace qu'une restriction sévère en méthionine.
Guzman, 2006, Espagne						ces études démontrent l'importance potentielle des niveaux d'homocystéine pour la manipulation utérine des embryons
Hu, 1993, USA	Description des bases moléculaires du déficit en cystathionine β -synthase dans l'homocystinurie sensible et non sensible à la pyridoxine	OUI		Analyse génétique par PCR		La mutation 1278T est probablement associée à la réactivité à la pyridoxine
Kozich, 2020, République tchèque	Description des leçons tirées des troubles métaboliques			Etude bibliographique		Des études chez des patients atteints de divers troubles du métabolisme des SAA ont montré des changements métaboliques

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	héréditaires du métabolisme des acides aminés souffrés					complexes avec des conséquences cellulaires lointaines, dont la plupart ne sont pas attribuables à la toxicité directe de Met
Mudd, 2011, USA	aider au diagnostic différentiel de l'hyperméthioninémie			Etude bibliographique		Hyperméthioninémies d'origine génétique et non génétique : le bilan
Yap, 1998, Irlande	25 ans d'expérience d'une population de nouveau-nés dépistés et traités en référence aux résultats cliniques et au contrôle biochimique	oui				le dépistage néonatal, le début précoce du traitement diététique et une médiane à vie d'homocystine libre $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ avaient considérablement réduit la probabilité de développer des complications
Yap, 2000, Irlande		oui	oui			Un traitement approprié de réduction de l'homocystéine pour l'HHcy sévère a significativement réduit le risque vasculaire chez les patients atteints d'HCU
Yap, 1999, Irlande	Facteur V Leiden	oui				Facteur V Leiden, un facteur de risque génétique confondant mais non obligatoire pour la survenue d'une thromboembolie veineuse chez les homozygotes et les hétérozygotes obligatoires pour le déficit en cystathionine bêta-synthase
Pierre, 2006, UK		oui				Traitement réussi de l'homocystinurie insensible à la pyridoxine avec de la bêtaïne pendant la grossesse
Sadiq, 2013, USA	Génétique de l'Ectopia Lentis					Description des caractéristiques oculaires et systémiques trouvées chez les patients atteints d'ectopie du cristallin, ainsi que les mutations génétiques identifiées jusqu'à présent.
Singh, 2004, USA	effets de la supplémentation en bêtaïne après restriction en méthionine dans l'homocystinurie non réactive à B6					La bêtaïne améliore le contrôle métabolique chez les patients non réactifs au B6 atteints d'homocystinurie après un contrôle alimentaire optimal
Skovby, 2010, Danemark	Retour sur l'histoire naturelle de l'homocystinurie par déficit en cystathionine β -synthase					Nous concluons que la partie prédominante de ces homozygotes peut être cliniquement non affectée, et peut être découverte lors des événements thromboemboliques survenant au plus tôt dans la troisième décennie

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						de la vie.
Walter, 1998, USA	Stratégies de traitement du déficit en cystathionine β -synthase : l'expérience de l'unité de génétique biochimique Willink depuis 30 ans					Le traitement diététique des patients présentant un déficit en CBS non réactif à la pyridoxine devient plus difficile en dehors de l'enfance, mais comme les complications tardives ne sont pas rares, il doit être poursuivi à vie. La bétaine peut être efficace dans ce groupe, mais l'observance est souvent médiocre.
Wilcken, 1997, Australie	Histoire naturelle de l'homocystinurie et les effets du traitement					Le traitement réduit efficacement l'homocyst(e)ine circulante, réduit considérablement le risque cardiovasculaire chez les patients présentant un déficit en cystathionine β -synthase. La thérapie à la bétaine contribue de manière importante chez les patients ne répondant pas à la pyridoxine. La bétaine en tant que thérapie supplémentaire est sûre et efficace pendant au moins 16 ans.
Yamada, 2020, Japon	Résultats à long terme des patients adultes atteints d'homocystinurie avant et après le dépistage néonatal					Les résultats sociaux et intellectuels des patients adultes japonais avec HCU détectés par NBS étaient favorables. Cependant, même chez les patients du groupe NBS, certains symptômes pourraient ne pas être évitables sans un traitement continu.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alcaide, 2015, Espagne	L'étude visait à déterminer l'activité CBS plasmatique chez des patients porteurs de 11 génotypes supplémentaires à l'aide de deux méthodes LC-MS/MS.	Etude biologique prospective	26 patients déficients en CBS avec des génotypes connus et 57 témoins.			La détermination de l'activité CBS dans le plasma est une procédure rapide et non invasive pour détecter un sous-groupe de patients déficients en CBS avec des génotypes distincts.
Allen, 2019, Irlande	Évaluer la qualité du contrôle métabolique et les concentrations plasmatiques de méthionine pendant la		36 patients atteints d'homocystinurie classique			Des niveaux élevés d'homocyst(e)ine et de méthionine sont associés à des morbidités significatives.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	petite enfance dans une cohorte de 36 patients atteints d'homocystinurie classique					
Asghar, 2012, Pakistan	Décrire la prise en charge anesthésique d'un jeune patient atteint d'homocystinurie	Case report	1 patient de 8 ans		Prise en charge du patient	Description de la prise en charge de l'anesthésie
Bermudez, 2006, Colombie	Première caractérisation, au niveau moléculaire des patients atteints d'homocystinurie de Colombie.	Etude génétique	36 patients		Analyse génétique	Nouvelle mutation, p.A288T. Les parents hétérozygotes avaient des taux d'homocystéine totale supérieurs à la moyenne, ce qui les exposait à un risque accru de maladie vasculaire
Bessey, 2020, UK	Cette évaluation a été entreprise en 2013 pour fournir de preuve au Comité national britannique de dépistage du rapport coût-efficacité de l'inclusion de ces maladies dans le programme britannique de dépistage néonatal.	Etude du cout du dépistage			Cout du dépistage	Le modèle estime que le dépistage est plus efficace et économique par rapport à pas de dépistage
Brenton, 1977, UK		Oui			34 patients	Les modifications squelettiques les plus caractéristiques de l'homocystinurie sont la disproportion squelettique (longueur pubis-talon supérieure à la longueur couronne-pubis), les vertèbres anormales, les déformations sternales, le genu valgum et les grosses métaphyses et épiphyses.
Calvert, 1995, UK	Description d'une grossesse réussie	Etude de cas	1 patiente			Grossesse réussie chez une patiente atteinte d'homocystinurie et une thrombose du sinus caverneux post-partum quasi mortelle
Carson, 1965, Ireland	Description clinique de patients atteints de tyrosinémie	Etude de cas	10 patients			Homocystinurie : retard mental, une ectopie du cristallin, des cheveux fins et clairs, une rougeur malaire, une maladie thromboembolique et cardiovasculaire, des

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						déformations squelettiques et une altération graisseuse du foie.
El Bashir, 2015, Qatar	examiner les résultats cognitifs, éducatifs et psychologiques de l'homocystinurie classique chez les patients qatariens.	Etude de cas	32 patients et 25 contrôles			Les personnes diagnostiquées par dépistage néonatal ont de meilleurs résultats développementaux et cognitifs par rapport aux cas diagnostiqués tardivement.
Gan-Schreier, 2010,	Permettre une reconnaissance précoce de la cystathionine β -synthase par le dépistage néonatal.	Etude biologique par spectrométrie de masse	Sur une période de 3 ans, un total de 14 cas d'homocystinurie classique ont été détectés par dépistage de l'homocystéine chez tous les nouveau-nés nés au Qatar			L'étude offre une méthode fiable pour le dépistage néonatal du déficit en cystathionine β -synthase, atteignant une sensibilité allant jusqu'à 100%, même si des échantillons sont prélevés dans les 3 premiers jours de vie
Gaustadnes, 2002, Australie		Etude génétique par séquençage direct	6 patients australiens de 28 familles non apparentées			La mutation G307S a toujours entraîné un phénotype non réactif sévère, tandis que I278T a entraîné un phénotype réactif B6 plus doux.
Hart, 2021, Ireland	Décrire des cas de grossesse réussie de patiente avec une homocystinurie	Etude de cas	2 patients			Une grossesse chez une patiente HCY est possible si elle est bien préparée
Kelly, 2003, Pays-Bas	Etude des AVC chez les jeunes patients atteints d'hyperhomocystéinémie par déficit en cystathionine β -synthase	Etude de cas	3 patients			L'embolie et la dissection d'artère peuvent provoquer un accident vasculaire cérébral chez les jeunes adultes atteints d'homocystinurie. Justification du dépistage de l'Hyper-Hcy chez les jeunes adultes ayant subi un AVC sans phénotype évocateur d'homocystinurie classique
Kluijtmans, 1998, Pays-bas	Etudier les risques de thrombose	oui	471 patients atteints de thrombose veineuse profonde et 474 témoins sains inscrits à l'étude The Leiden Thrombophilia Study (LETS)			Bien que le génotype mutant homozygote soit associé à des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine, cette mutation homozygote elle-même n'est pas un facteur de risque

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						génétique de thrombose veineuse profonde, quel que soit le génotype du facteur V Leiden
Kožich, 2021, République tchèque	Analyser les données cliniques et de laboratoire		328 patients présentant un déficit en CBS du registre E-HOD.			un test standardisé de réactivité à la pyridoxine chez les patients nouvellement diagnostiqués et un examen critique des évaluations précédentes sont indispensables pour garantir un traitement adéquat et pour prévenir ou réduire les complications à long terme.
Langendonk, 2012, Pays-Bas	Description de grossesses de femmes atteintes d'homocystinurie		12 grossesses chez des femmes traitées dans quatre centres			Les conseils avant et pendant la grossesse des patientes à haut risque par des obstétriciens et des médecins spécialistes ayant une compréhension de la relation entre la grossesse et les maladies métaboliques héréditaires sont essentiels
Levy, 2002, USA	informations sur les résultats de la reproduction et le risque de thromboembolie pendant la grossesse		15 grossesses chez 11 femmes, dont 5 ne répondaient pas à la pyridoxine et 6 répondaient à la pyridoxine			Surveillance attentive de ces grossesses en portant une attention particulière à la thérapie métabolique et éventuellement à l'anticoagulation.
Levy, 2021, France	Evaluer l'association d'HHcy intermédiaire (30 à 100 µmol/L) et sévère (>100 µmol/L) liée à des carences en vitamines et/ou à des troubles héréditaires avec des résultats cardiovasculaires	étude transversale rétrospective de 3,5 ans de patients consécutifs	165 patients hospitalisés pour des manifestations thromboemboliques et autres manifestations cardiovasculaires (CV) parmi 1006 patients recrutés consécutivement.			Importance du diagnostic et du traitement des carences nutritionnelles et des troubles héréditaires pour inverser l'HHcy intermédiaire/sévère associée aux résultats des maladies cardiovasculaires.
Lim, 2013, Corée du Sud	Description des modifications de la DMO et de la composition corporelle chez des patients atteints d'un déficit en CBS qui ont été diagnostiqués à un jeune âge et qui ont été pris en charge avec un bon contrôle métabolique		5 patients atteints d'un déficit en CBS qui ont été diagnostiqués à un jeune âge			la DMO de chaque région se situait dans la plage normale. Le gain de DMO était adéquat et les patients n'avaient pas de changement significatif dans la morphologie squelettique.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Magner, 2011, République tchèque	Présentation vasculaire du déficit en cystathionine bêta-synthase à l'âge adulte		20 patients tchèques atteints d'un déficit en CBS			Diagnostic de patients atteints d'homocystinurie uniquement en raison d'événements vasculaires ; cette forme plus bénigne d'homocystinurie se manifeste généralement à un âge plus avancé, a un rapport élevé de réponse/non-réponse à la pyridoxine et la mutation c.833T>C (p.I278T) est souvent présente
Mandel, 1996, Israël	Est-ce que le facteur V Leiden, une mutation R506Q du gène codant pour le facteur V, pourrait être un facteur de potentialisation ?		45 membres de sept familles consanguines non apparentées dans lesquelles au moins 1 membre était homozygote pour l'homocystinurie.			Les patients présentant simultanément une homocystinurie et le facteur V de Leiden peuvent avoir un risque accru de thrombose. Le dépistage du facteur V Leiden peut être indiqué chez les patients atteints d'homocystinurie et les membres de leur famille.
Matthews, 2002, UK	Étudier la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD) de la bétaine dans le traitement de l'homocystinurie classique due à un déficit en cystathionine b-synthase (CbS) en vue d'optimiser le schéma posologique.		six patients (tranche d'âge de 6 à 17 ans) qui recevaient normalement de la bétaine mais dont le traitement avait été suspendu pendant 1 semaine avant l'étude			La modélisation PK-PD permet de proposer des recommandations pour un dosage optimal de la bétaine dans le traitement de l'homocystinurie en améliore l'observance du patient et les avantages thérapeutiques et pharmacoéconomiques
Mudd, 1985, USA	L'histoire naturelle de l'homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase		629 patients			Les programmes de dépistage actuels qui identifient l'hyperméthioninémie néonatale peuvent être préférentiellement incapables de détecter les patients répondant au B6.
Naughten, 1998, Irlande	Dépistage néonatal de l'homocystinurie : expérience irlandaise et mondiale		21 cas détectés grâce au programme de dépistage			Sur les quatre cas manqués, trois étaient allaités au moment du prélèvement sanguin et un répondait à la pyridoxine. Ces résultats concordaient largement avec les résultats de cinq autres programmes, dans lesquels environ un cas

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						sur cinq a été manqué par le programme de dépistage.
Yap, 2001, Irlande	évaluer l'efficacité d'un traitement à long terme de réduction de l'homocystéine dans la réduction du risque vasculaire	étude observationnelle multicentrique	158 patients			Les schémas thérapeutiques conçus pour abaisser l'homocystéine plasmatique réduisent significativement le risque cardiovasculaire dans le déficit en cystathionine-synthase malgré un contrôle biochimique imparfait.
Yap, 2001a, Irlande			23 personnes ne répondant pas à la pyridoxine			un traitement précoce avec un bon contrôle biochimique (médiane d'homocystéine libre plasmatique à vie < 11 µmol/L) semble prévenir le retard mental.
Orendac, 2003, République tchèque	Résultats biochimiques et efficacité du traitement		5 patients chez qui le traitement pharmacologique a été arrêté			Le traitement conventionnel du déficit en CBS par l'alimentation et la pyridoxine/bétagine normalise de nombreuses anomalies métaboliques
Owen, 1997, Afrique du Sud	Hyperhomocystéinémie - Un facteur de risque de décollement placentaire		21 patients			
Raziel, 2001, Israël			40 femmes enceintes et 36 femmes ayant fait une fausse couche			La combinaison de mutations génétiques : déficiences en protéines plasmatiques et d'hyperhomocystéinémie, sont associées à un risque thrombotique accru et plus fréquentes chez les patients RPL que chez les témoins.
Valayannopoulos, 2019, France	résultats du registre RoCH		registre des patients adultes et pédiatriques traités avec Cystadane® - Homocystinurie (RoCH)			les données du registre RoCH ont fourni des preuves concrètes de l'innocuité et de l'efficacité cliniques de la bétagine anhydre dans la prise en charge de l'homocystinurie chez les patients pédiatriques et adultes
Vilaseca, 2004, Espagne	Description de 2 grossesses		1 femme enceinte			Deux grossesses réussies dans l'homocystinurie non sensible à la pyridoxine
Wilcken, 1985,	Définir la capacité de ces		17 patients			

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Australie	patients à métaboliser la méthionine et de déterminer si la bétaine entraînerait une réduction des taux d'homocystéine postcharge.					

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 2010 et 2022, en utilisant avec les mots clés du tableau suivant. Lorsque l'article renvoyait à une référence antérieure à 2010 mais qui paraissait originale ou intéressante, cet article était également sélectionné.

Sources consultées	Bases de données : Medline, ANSES Sites internet :
Période de recherche	2010-2022
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Homocystinuria, Cystathionine- β -Synthase Activity, CBS, Homocysteine, Vitamin B12 Deficiency
Nombre d'études recensées	728
Nombre d'études retenues	130

Critères de sélection des articles

Les articles retenus sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier des Homocystinurie par déficit en cystathionine-bêta-synthase, publiés entre 1965 et septembre 2022.

Annexe 2. Liste des participants

La rédaction du PNDS a été coordonnée par le Pr Manuel Schiff, le Dr Juliette Bouchereau et Madame Sandy Courapied

Groupe de rédaction (par ordre alphabétique)

- Dr Jean-Baptiste Arnoux, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Pr Jean-Francois Benoist, Biologiste, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Justine Blin, pédiatre, CHU Nantes
- Dr Juliette Bouchereau, Pédiatre, CHU Necker, APHP, Paris
- Dr David Cheillan, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Myriam Dao, Néphrologue, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Claire Douillard, Métabolicienne adulte, CHU Lille
- Pr Francois Feillet, pédiatre, CHU Nancy
- Dr Alain Fouilhoux, Pédiatre, CHU Lyon
- Dr Magali Gorce, Pédiatre, CHU Toulouse
- Pr Jean-Louis Guéant, Biologiste, CHU Nancy
- Dr Annie Harroche, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Apolline Imbard, Biologiste, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Alice Kuster, Pédiatre, CHU Nantes
- Dr Christian Lavigne, Interniste, CHU Angers
- Pr Francois Maillot, métabolicien adulte, CHU Tours
- Dr Karine Mention, pédiatre, CHU Lille
- Dr Esther Noel, métabolicienne adulte, CHU Strasbourg
- M William Perret, diététicien, CHU Bordeaux
- Mme Bénédicte Samba, diététicienne, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Aude Servais, Néphrologue, CHU Necker, APHP Paris
- Pr Manuel Schiff, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris

Groupe de relecture (par ordre alphabétique)

- Dr Marie-Thérèse Abi-Wardé, pédiatre, CHU Strasbourg
- Dr Cécile Acquaviva, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Hélène Blasco, biologiste, CHRU Tours
- Dr Anaïs Brassier, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Aline Cano, Pédiatre, APHM Marseille
- Pr Sybil Charrière, Endocrinologue, CHU Lyon
- Mme Sabine Dewulf, Diététicienne, APHP Paris
- Mme Sandrine Dubois, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Claire Gay, pédiatre, CHU Saint-Etienne
- Dr Cécile Ged, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Samir Mesli, Biologiste, CHU Bordeaux
- Pr Fanny Mochel, généticienne et métabolicienne adulte, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP Paris
- Dr Samia Pichard, pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Yann Nadjar, neurologue et métabolicien adulte, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP Paris
- Mme Annick Perrier, Diététicienne, CHU Lyon
- Dr Camille Wicker, Pédiatre, CHU Strasbourg

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS « Homocystinurie par déficit en cythionine-bêta-synthase » (CBS) ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière G2M (www.filiere-g2m.fr)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

L'ensemble des réunions se sont déroulées en visioconférence.

Une première réunion a été organisée le 10 décembre 2020 avec l'ensemble des rédacteurs pour définir l'organisation, le calendrier de rédaction et relecture et la répartition des chapitres.

Les rédacteurs se sont organisés en sous-groupe de rédaction en fonction des spécialités. Sous-groupe 1 : diagnostic ; sous-groupe 2 : prise en charge thérapeutique et suivi ; sous-groupe 3 : Dépistage néonatal, grossesse

Ils ont pu échanger par mails et en visioconférence de manière indépendante entre janvier et mai 2021 pour la rédaction de leur partie.

Le Pr Schiff et Dr Juliette Bouchereau, coordonnateurs du PNDS ont pu échanger avec l'ensemble des sous-groupes.

A partir de mai 2021, 3 réunions de 3h ont été organisées pour réaliser une relecture de l'intégralité du PNDS avec l'ensemble des rédacteurs.

Les sous-groupes avaient rendu une première version 10 jours avant la première réunion afin que le Pr M. Schiff et le Dr Juliette Bouchereau puissent mettre en forme les 3 parties.

La version finale du PNDS a ensuite été envoyée à l'ensemble des relecteurs pour qu'ils puissent annoter le document.

La version commentée a été envoyée à tous les rédacteurs qui se sont encore réunis le 9 septembre 2022 en visioconférence pour valider l'ensemble des remarques des relecteurs.

Références bibliographiques

- Adam, S., M. F. Almeida, E. Carbasius Weber, H. Champion, H. Chan, A. Daly, M. Dixon, et al. 2013. « Dietary Practices in Pyridoxine Non-Responsive Homocystinuria: A European Survey ». *Molecular Genetics and Metabolism* 110 (4): 454-59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.003>.
- Alcaide, P., J. Krijt, P. Ruiz-Sala, P. Ješina, M. Ugarte, V. Kožich, et B. Merinero. 2015. « Enzymatic Diagnosis of Homocystinuria by Determination of Cystathionine- β -Synthase Activity in Plasma Using LC-MS/MS ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clin 'ludovic.lefebvre6@wanadoo.fr'ical Chemistry* 438 (janvier): 261-65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.009>.
- Allen, John, Bronwyn Power, Aida Abedin, Orla Purcell, Ina Knerr, et Ahmad Monavari. 2019. « Plasma Methionine Concentrations and Incidence of Hypermethioninemic Encephalopathy during Infancy in a Large Cohort of 36 Patients with Classical Homocystinuria in the Republic of Ireland ». *JIMD Reports* 47 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12029>.
- Asghar, Ali, et Faiza Mazhar Ali. 2012. « Anaesthetic Management of a Young Patient with Homocystinuria ». *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP* 22 (11): 720-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcp.2012.07.022>.
- Benevenga, N. J. 1984. « Betaine in the Treatment of Homocystinuria ». *The New England Journal of Medicine* 310 (4): 265-66. <https://doi.org/10.1056/NEJM198401263100421>.
- Bermúdez, Marta, Nina Frank, Jaime Bernal, Roser Urreizti, Ignacio Briceño, Begoña Merinero, Celia Perez-Cerdá, et al. 2006. « High Prevalence of CBS p.T191M Mutation in Homocystinuric Patients from Colombia ». *Human Mutation* 27 (3): 296. <https://doi.org/10.1002/humu.9416>.
- Bessey, Alice, James Chilcott, Abdullah Pandor, et Suzy Paisley. 2020. « The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (4): E93. <https://doi.org/10.3390/ijns6040093>.
- Biasiutti, F. D., et B. Lämmle. 1994. « [Prevention of venous thromboembolism--in whom, when and how?] ». *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique* 51 (10): 663-70.
- « BIMDG :: British Inherited Metabolic Disease Group ». s. d. Consulté le 17 juin 2022. <https://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>.
- Bremme, Katarina A. 2003. « Haemostatic Changes in Pregnancy ». *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 16 (2): 153-68. [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00021-5).
- Brenton, D. P. 1977. « Skeletal Abnormalities in Homocystinuria ». *Postgraduate Medical Journal* 53 (622): 488-94; discussion 95-96. <https://doi.org/10.1136/pgmj.53.622.488>.
- Calvert, S. M., et R. J. Rand. 1995. « A Successful Pregnancy in a Patient with Homocystinuria and a Previous Near-Fatal Postpartum Cavernous Sinus Thrombosis ». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 102 (9): 751-52. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb11437.x>.
- Carson, N. A., C. E. Dent, C. M. Field, et G. E. Gaull. 1965. « HOMOCYSTINURIA: CLINICAL AND PATHOLOGICAL REVIEW OF TEN CASES ». *The Journal of Pediatrics* 66 (mars): 565-83. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(65\)80121-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(65)80121-4).
- Cózar, J. M., B. Miñana, J. Palou-Redorta, R. A. Medina, F. de la Rosa-Kehrmann, F. Lozano-Palacio, M. J. Ribal-Caparrós, et al. 2015. « Comparative Analysis of the Incidence of Bladder Cancer in the Communities of Andalusia, Catalonia and Madrid in 2011 ».

- Actas Urologicas Espanolas* 39 (7): 420-28.
<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.11.003>.
- Dai, Chuce, Yiming Fei, Jianming Li, Yang Shi, et Xiuhua Yang. 2021. « A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications ». *BioMed Research International* 2021: 6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
- De Franchis, R., M. P. Sperandeo, G. Sebastio, et G. Andria. 1998. « Clinical Aspects of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: How Wide Is the Spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S67-70. <https://doi.org/10.1007/pl00014309>.
- El Bashir, Haitham, Lubna Dekair, Yasmeen Mahmoud, et Tawfeg Ben-Omran. 2015. « Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar ». *JIMD Reports* 21: 89-95.
https://doi.org/10.1007/8904_2014_394.
- Gan-Schreier, Hongying, Moustafa Kebbewar, Junmin Fang-Hoffmann, Julia Wilrich, Ghassan Abdoh, Tawfeg Ben-Omran, Noora Shahbek, et al. 2010. « Newborn Population Screening for Classic Homocystinuria by Determination of Total Homocysteine from Guthrie Cards ». *The Journal of Pediatrics* 156 (3): 427-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.054>.
- Gaustadnes, Mette, Bridget Wilcken, Jana Oliveriusova, Jim McGill, Janice Fletcher, Jan P. Kraus, et David E. Wilcken. 2002. « The Molecular Basis of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Australian Patients: Genotype-Phenotype Correlations and Response to Treatment ». *Human Mutation* 20 (2): 117-26.
<https://doi.org/10.1002/humu.10104>.
- Green, Ralph, Lindsay H. Allen, Anne-Lise Bjørke-Monsen, Alex Brito, Jean-Louis Guéant, Joshua W. Miller, Anne M. Molloy, et al. 2017. « Vitamin B12 Deficiency ». *Nature Reviews. Disease Primers* 3 (juin): 17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.
- Gupta, Sapna, Liqun Wang, et Warren D. Kruger. 2016. « Betaine Supplementation Is Less Effective than Methionine Restriction in Correcting Phenotypes of CBS Deficient Mice ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39 (1): 39-46.
<https://doi.org/10.1007/s10545-015-9883-z>.
- Guzmán, Mario A., María A. Navarro, Ricardo Carnicer, Alfonso J. Sarría, Sergio Acín, Carmen Arnal, Pedro Muniesa, et al. 2006. « Cystathionine Beta-Synthase Is Essential for Female Reproductive Function ». *Human Molecular Genetics* 15 (21): 3168-76.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddl393>.
- Hargreaves, I. P., P. J. Lee, et A. Briddon. 2002. « Homocysteine and Cysteine - Albumin Binding in Homocystinuria: Assessment of Cysteine Status and Implications for Glutathione Synthesis? ». *Amino Acids* 22 (2): 109-18.
<https://doi.org/10.1007/s007260200000>.
- Hart, Caroline, Jenny McNulty, Melanie Cotter, Fatima Al Jasmi, Ellen Crushell, et Ahmad Ardeshtir Monavari. 2021. « The Challenges of Pregnancy Management in Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria: The Irish Experience ». *JIMD Reports* 61 (1): 34-41.
<https://doi.org/10.1002/jmd2.12233>.
- Hidalgo Mazzei, Diego, Sergio Martín Rodríguez, Hipólito Pérez Moltó, Jessica Ruíz Izquierdo, et Inmaculada Baeza. 2014. « A Forgotten Lethal Psychosis: A Case Report ». *European Child & Adolescent Psychiatry* 23 (4): 235-38.
<https://doi.org/10.1007/s00787-013-0449-z>.
- Hu, F. L., Z. Gu, V. Kozich, J. P. Kraus, V. Ramesh, et V. E. Shih. 1993. « Molecular Basis of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Pyridoxine Responsive and Nonresponsive

- Homocystinuria ». *Human Molecular Genetics* 2 (11): 1857-60.
<https://doi.org/10.1093/hmg/2.11.1857>.
- Huchon, C., X. Deffieux, G. Beucher, P. Capmas, X. Carcopino, N. Costedoat-Chalumeau, A. Delabaere, et al. 2016. « Pregnancy Loss: French Clinical Practice Guidelines ». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 201 (juin): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.015>.
- Huemer, Martina, Viktor Kožich, Piero Rinaldo, Matthias R. Baumgartner, Begoña Merinero, Elisabetta Pasquini, Antonia Ribes, et Henk J. Blom. 2015. « Newborn Screening for Homocystinurias and Methylation Disorders: Systematic Review and Proposed Guidelines ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38 (6): 1007-19.
<https://doi.org/10.1007/s10545-015-9830-z>.
- Janosík, M., J. Oliveriusová, B. Janosíková, J. Sokolová, E. Kraus, J. P. Kraus, et V. Kozich. 2001. « Impaired Heme Binding and Aggregation of Mutant Cystathionine Beta-Synthase Subunits in Homocystinuria ». *American Journal of Human Genetics* 68 (6): 1506-13. <https://doi.org/10.1086/320597>.
- Karaca, Mehmet, Burcu Hismi, Riza Koksul Ozgul, Sefayet Karaca, Didem Yucel Yilmaz, Turgay Coskun, Hatice Serap Sivri, Aysegul Tokatli, et Ali Dursun. 2014. « High Prevalence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) as Presentation of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Childhood: Molecular and Clinical Findings of Turkish Probands ». *Gene* 534 (2): 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.060>.
- Keller, Rebecca, Petr Chrastina, Markéta Pavlíková, Sofia Gouveia, Antonia Ribes, Stefan Kölker, Henk J. Blom, et al. 2019. « Newborn Screening for Homocystinurias: Recent Recommendations versus Current Practice ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (1): 128-39. <https://doi.org/10.1002/jimd.12034>.
- Kelly, P. J., K. L. Furie, J. P. Kistler, M. Barron, E. H. Picard, R. Mandell, et V. E. Shih. 2003. « Stroke in Young Patients with Hyperhomocysteinemia Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Neurology* 60 (2): 275-79.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000042479.55406.b3>.
- Kim, Y. J., et L. E. Rosenberg. 1974. « On the Mechanism of Pyridoxine Responsive Homocystinuria. II. Properties of Normal and Mutant Cystathionine Beta-Synthase from Cultured Fibroblasts ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 71 (12): 4821-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.12.4821>.
- Kluijtmans, L. A., G. H. Boers, J. P. Kraus, L. P. van den Heuvel, J. R. Cruysberg, F. J. Trijbels, et H. J. Blom. 1999. « 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 ». *American Journal of Human Genetics* 65 (1): 59-67. <https://doi.org/10.1086/302439>.
- Kluijtmans, L. A., M. den Heijer, P. H. Reitsma, S. G. Heil, H. J. Blom, et F. R. Rosendaal. 1998. « Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase and Factor V Leiden in the Risk of Deep-Vein Thrombosis ». *Thrombosis and Haemostasis* 79 (2): 254-58.
- Kožich, Viktor, Jitka Sokolová, Andrew A. M. Morris, Markéta Pavlíková, Florian Gleich, Stefan Kölker, Jakub Krijt, et al. 2021. « Cystathionine β -Synthase Deficiency in the E-HOD Registry-Part I: Pyridoxine Responsiveness as a Determinant of Biochemical and Clinical Phenotype at Diagnosis ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 44 (3): 677-92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12338>.
- Kožich, Viktor, et Sally Stabler. 2020. « Lessons Learned from Inherited Metabolic Disorders of Sulfur-Containing Amino Acids Metabolism ». *The Journal of Nutrition* 150 (Suppl 1): 2506S-2517S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa134>.

- Kraus, J. P. 1987. « Cystathionine Beta-Synthase (Human) ». *Methods in Enzymology* 143: 388-94. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)43068-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(87)43068-1).
- Krijt, Jakub, Jana Kopecká, Aleš Hnízda, Stuart Moat, Leo A. J. Kluijtmans, Philip Mayne, et Viktor Kožich. 2011. « Determination of Cystathionine Beta-Synthase Activity in Human Plasma by LC-MS/MS: Potential Use in Diagnosis of CBS Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34 (1): 49-55. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9178-3>.
- Langendonk, Janneke G., Jonathan C. P. Roos, Lindsay Angus, Monique Williams, François P. J. Karstens, Johannes B. C. de Klerk, Charlé Maritz, et al. 2012. « A Series of Pregnancies in Women with Inherited Metabolic Disease ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (3): 419-24. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9389-2>.
- Levy, H. L., J. E. Vargas, S. E. Waisbren, T. W. Kurczynski, E. R. Roeder, R. S. Schwartz, S. Rosengren, et al. 2002. « Reproductive Fitness in Maternal Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25 (4): 299-314. <https://doi.org/10.1023/a:1016502408305>.
- Levy, Julien, Rosa-Maria Rodriguez-Guéant, Abderrahim Oussalah, Elise Jeannesson, Denis Wahl, Stéphane Ziuly, et Jean-Louis Guéant. 2021. « Cardiovascular Manifestations of Intermediate and Major Hyperhomocysteinemia Due to Vitamin B12 and Folate Deficiency and/or Inherited Disorders of One-Carbon Metabolism: A 3.5-Year Retrospective Cross-Sectional Study of Consecutive Patients ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 113 (5): 1157-67. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa432>.
- Lim, J. S., et D. H. Lee. 2013. « Changes in Bone Mineral Density and Body Composition of Children with Well-Controlled Homocystinuria Caused by CBS Deficiency ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (9): 2535-38. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2351-4>.
- Linnebank, M., R. Junker, D. G. Nabavi, A. Linnebank, et H. G. Koch. 2003. « Isolated Thrombosis Due to the Cystathionine Beta-Synthase Mutation c.833T>C (1278T) ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (5): 509-11. <https://doi.org/10.1023/a:1025129528777>.
- Ludolph, A. C., H. Masur, C. Oberwittler, H. G. Koch, et K. Ullrich. 1993. « Sensory Neuropathy and Vitamin B6 Treatment in Homocystinuria ». *European Journal of Pediatrics* 152 (3): 271. <https://doi.org/10.1007/BF01956164>.
- MacDonald, A., E. Depondt, S. Evans, A. Daly, C. Hendriksz, A. Chakrapani A, et J.-M. Saudubray. 2006. « Breast Feeding in IMD ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (2-3): 299-303. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0332-x>.
- Magner, Martin, Lucie Krupková, Tomáš Honzík, Jiří Zeman, Josef Hyánek, et Viktor Kožich. 2011. « Vascular Presentation of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Adulthood ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34 (1): 33-37. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9146-y>.
- Mandel, H., B. Brenner, M. Berant, N. Rosenberg, N. Lanir, C. Jakobs, B. Fowler, et U. Seligsohn. 1996. « Coexistence of Hereditary Homocystinuria and Factor V Leiden--Effect on Thrombosis ». *The New England Journal of Medicine* 334 (12): 763-68. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341204>.
- Matthews, Angela, Trevor N. Johnson, Amin Rostami-Hodjegan, Anupam Chakrapani, J. Edward Wraith, Stuart J. Moat, James R. Bonham, et Geoffrey T. Tucker. 2002. « An Indirect Response Model of Homocysteine Suppression by Betaine: Optimising the Dosage Regimen of Betaine in Homocystinuria ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 54 (2): 140-46. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01620.x>.

- Moat, S. J., J. R. Bonham, M. S. Tanner, J. C. Allen, et H. J. Powers. 1999. « Recommended Approaches for the Laboratory Measurement of Homocysteine in the Diagnosis and Monitoring of Patients with Hyperhomocysteinaemia ». *Annals of Clinical Biochemistry* 36 (Pt 3) (mai): 372-79. <https://doi.org/10.1177/000456329903600311>.
- Monagle, Paul, Carlos A. Cuello, Caitlin Augustine, Mariana Bonduel, Leonardo R. Brandão, Tammy Capman, Anthony K. C. Chan, et al. 2018. « American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism ». *Blood Advances* 2 (22): 3292-3316. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>.
- Monagle, Paul, et Fiona Newall. 2018. « Management of Thrombosis in Children and Neonates: Practical Use of Anticoagulants in Children ». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2018 (1): 399-404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>.
- Montero Brens, C., J. Dalmau Serra, M. L. Cabello Tomás, A. M. García Gómez, M. Rodes Monegal, et A. Vilaseca Busca. 1993. « [Homocystinuria: effectiveness of the treatment with pyridoxine, folic acid, and betaine] ». *Anales Espanoles De Pediatria* 39 (1): 37-41.
- Morris, Andrew A. M., Viktor Kožich, Saikat Santra, Generoso Andria, Tawfeg I. M. Ben-Omran, Anupam B. Chakrapani, Ellen Crushell, et al. 2017. « Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40 (1): 49-74. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0>.
- Mudd, S. H. 1985. « Vascular Disease and Homocysteine Metabolism ». *The New England Journal of Medicine* 313 (12): 751-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM198509193131210>.
- Mudd, S. H., H. L. Levy, A. Tangerman, C. Boujet, N. Buist, A. Davidson-Mundt, L. Hudgins, K. Oyanagi, M. Nagao, et W. G. Wilson. 1995. « Isolated Persistent Hypermethioninemia ». *American Journal of Human Genetics* 57 (4): 882-92.
- Mudd, S. H., F. Skovby, H. L. Levy, K. D. Pettigrew, B. Wilcken, R. E. Pyeritz, G. Andria, G. H. Boers, I. L. Bromberg, et R. Cerone. 1985. « The Natural History of Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *American Journal of Human Genetics* 37 (1): 1-31.
- Mudd, S. Harvey. 2011. « Hypermethioninemias of Genetic and Non-Genetic Origin: A Review ». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 157C (1): 3-32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30293>.
- Naughten, E. R., S. Yap, et P. D. Mayne. 1998. « Newborn Screening for Homocystinuria: Irish and World Experience ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S84-87. <https://doi.org/10.1007/pl00014310>.
- Nuño-Ayala, Mario, Natalia Guillén, María A. Navarro, Jose M. Lou-Bonafonte, Carmen Arnal, Sonia Gascón, Cristina Barranquero, et al. 2010. « Cysteinemia, Rather than Homocysteinemia, Is Associated with Plasma Apolipoprotein A-I Levels in Hyperhomocysteinemia: Lipid Metabolism in Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Atherosclerosis* 212 (1): 268-73. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.028>.
- Orendác, M., J. Zeman, S. P. Stabler, R. H. Allen, J. P. Kraus, O. Bodamer, S. Stöckler-Ipsiroglu, J. Kvasnicka, et V. Kozich. 2003. « Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: Novel Biochemical Findings and Treatment Efficacy ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (8): 761-73. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000009963.88420.c2>.

- Ortel, Thomas L., Ignacio Neumann, Walter Ageno, Rebecca Beyth, Nathan P. Clark, Adam Cuker, Barbara A. Hutten, et al. 2020. « American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism ». *Blood Advances* 4 (19): 4693-4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
- Owen, E. P., L. Human, A. A. Carolissen, E. H. Harley, et H. J. Odendaal. 1997. « Hyperhomocysteinemia--a Risk Factor for Abruptio Placentae ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 20 (3): 359-62. <https://doi.org/10.1023/a:1005373810756>.
- Pierre, Germaine, Paul Gissen, Anupam Chakrapani, Anita McDonald, Maryanne Preece, et Joy Wright. 2006. « Successful Treatment of Pyridoxine-Unresponsive Homocystinuria with Betaine in Pregnancy ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (5): 688-89. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0352-6>.
- Powers, William J., Alejandro A. Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M. Adeoye, Nicholas C. Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, et al. 2019. « Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association ». *Stroke* 50 (12): e344-418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Raziel, A., Y. Kornberg, S. Friedler, M. Schachter, B. A. Sela, et R. Ron-El. 2001. « Hypercoagulable Thrombophilic Defects and Hyperhomocysteinemia in Patients with Recurrent Pregnancy Loss ». *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)* 45 (2): 65-71. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450201.x>.
- Refsum, Helga, Anne W. Grindflek, Per M. Ueland, Ase Fredriksen, Klaus Meyer, Arve Ulvik, Anne B. Guttormsen, Ole E. Iversen, Jørn Schneede, et Bengt F. Kase. 2004. « Screening for Serum Total Homocysteine in Newborn Children ». *Clinical Chemistry* 50 (10): 1769-84. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036194>.
- Sacharow, Stephanie J., Jonathan D. Picker, et Harvey L. Levy. 1993. « Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». In *GeneReviews®*, édité par Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Ghayda Mirzaa, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>.
- Sadiq, Mohammad Ali, et Deborah Vanderveen. 2013. « Genetics of Ectopia Lentis ». *Seminars in Ophthalmology* 28 (5-6): 313-20. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825276>.
- Schimke, R. N., V. A. Mckusick, T. Huang, et A. D. Pollack. 1965. « HOMOCYSTINURIA. STUDIES OF 20 FAMILIES WITH 38 AFFECTED MEMBERS ». *JAMA* 193 (août): 711-19. <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03090090017003>.
- Schünemann, Holger J., Mary Cushman, Allison E. Burnett, Susan R. Kahn, Jan Beyer-Westendorf, Frederick A. Spencer, Suely M. Rezende, et al. 2018a. « American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients ». *Blood Advances* 2 (22): 3198-3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
- . 2018b. « American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Prophylaxis for Hospitalized and Nonhospitalized Medical Patients ». *Blood Advances* 2 (22): 3198-3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.

- Schwahn, Bernd C., Zhoutao Chen, Maurice D. Laryea, Udo Wendel, Suzanne Lussier-Cacan, Jacques Genest, Mei-Heng Mar, et al. 2003. « Homocysteine-Betaine Interactions in a Murine Model of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 17 (3): 512-14. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0456fje>.
- Singh, Rani H., Warren D. Kruger, Liqun Wang, Marzia Pasquali, et Louis J. Elsas. 2004. « Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: Effects of Betaine Supplementation after Methionine Restriction in B6-Nonresponsive Homocystinuria ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 6 (2): 90-95. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000117334.84388.f4>.
- Skovby, Flemming, Mette Gaustadnes, et S. Harvey Mudd. 2010. « A Revisit to the Natural History of Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Molecular Genetics and Metabolism* 99 (1): 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.009>.
- Smith, Desirée E. C., Marisa I. S. Mendes, Leo A. J. Kluijtmans, Mirian C. H. Janssen, Yvo M. Smulders, et Henk J. Blom. 2012. « A Liquid Chromatography Mass Spectrometry Method for the Measurement of Cystathionine β -Synthase Activity in Cell Extracts ». *Journal of Chromatography B* 911 (décembre): 186-91. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.10.041>.
- Souci, S. W., W. Fachmann, et H. Kraut. 2015. *Food Composition and Nutrition Tables: Die Zusammensetzung der Lebensmittel - Nährwert-Tabellen La composition des aliments - Tableaux des valeurs nutritives*. 8., Revidierte u. ergänzte Aufl. 2016 édition. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- SOUCI (S W), KRAUT (H). 2000. « FOOD COMPOSITION AND NUTRITION TABLES ». DE/MEDPHARM. 2000. <https://plateforme-documentaire.ctifl.fr/Record.htm?idlist=1&record=19490343124912185259>.
- Stabler, Sally P. 2013. « Clinical Practice. Vitamin B12 Deficiency ». *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 149-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113996>.
- Testai, Fernando D., et Philip B. Gorelick. 2010. « Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2: Homocystinuria, Organic Acidurias, and Urea Cycle Disorders ». *Archives of Neurology* 67 (2): 148-53. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.333>.
- Valayannopoulos, Vassili, Manuel Schiff, Nathalie Guffon, Yann Nadjar, Angels García-Cazorla, Mercedes Martinez-Pardo Casanova, Aline Cano, et al. 2019. « Betaine Anhydrous in Homocystinuria: Results from the RoCH Registry ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1036-2>.
- Vilaseca, M. A., M. L. Cuartero, M. Martinez de Salinas, N. Lambruschini, X. Pintó, R. Urreizti, S. Balcells, et D. Grinberg. 2004. « Two Successful Pregnancies in Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27 (6): 775-77. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000045840.18383.25>.
- Walter, J. H., J. E. Wraith, F. J. White, C. Bridge, et J. Till. 1998. « Strategies for the Treatment of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: The Experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the Past 30 Years ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S71-76. <https://doi.org/10.1007/pl00014308>.
- Wang, Jian, et Robert A. Hegele. 2003. « Genomic Basis of Cystathioninuria (MIM 219500) Revealed by Multiple Mutations in Cystathionine Gamma-Lyase (CTH) ». *Human Genetics* 112 (4): 404-8. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0906-8>.
- Wilcken, D. E., N. P. Dudman, et P. A. Tyrrell. 1985. « Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency--the Effects of Betaine Treatment in Pyridoxine-Responsive

- Patients ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 34 (12): 1115-21.
[https://doi.org/10.1016/0026-0495\(85\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(85)90156-8).
- Wilcken, D. E. L., et B. Wilcken. 1997. « The Natural History of Vascular Disease in Homocystinuria and the Effects of Treatment ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 20 (2): 295-300. <https://doi.org/10.1023/A:1005373209964>.
- Yamada, Kenji, Kazunori Yokoyama, Kikumaro Aoki, Takeshi Taketani, et Seiji Yamaguchi. 2020. « Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (3): E60.
<https://doi.org/10.3390/ijns6030060>.
- Yap, S. 2003. « Classical Homocystinuria: Vascular Risk and Its Prevention ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (2): 259-65.
<https://doi.org/10.1023/A:1024497419821>.
- Yap, S., G. H. Boers, B. Wilcken, D. E. Wilcken, D. P. Brenton, P. J. Lee, J. H. Walter, P. M. Howard, et E. R. Naughten. 2001. « Vascular Outcome in Patients with Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency Treated Chronically: A Multicenter Observational Study ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21 (12): 2080-85. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100225>.
- Yap, S., et E. Naughten. 1998. « 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 ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (7): 738-47.
<https://doi.org/10.1023/a:1005445132327>.
- Yap, S., E. R. Naughten, B. Wilcken, D. E. Wilcken, et G. H. Boers. 2000. « Vascular Complications of Severe Hyperhomocysteinemia in Patients with Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: Effects of Homocysteine-Lowering Therapy ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 26 (3): 335-40.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-8100>.
- Yap, S., K. A. O'Donnell, C. O'Neill, P. D. Mayne, P. Thornton, et E. Naughten. 1999. « Factor V Leiden (Arg506Gln), a Confounding Genetic Risk Factor but Not Mandatory for the Occurrence of Venous Thromboembolism in Homozygotes and Obligate Heterozygotes for Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Thrombosis and Haemostasis* 81 (4): 502-5.
- Yap, S., H. Rushe, P. M. Howard, et E. R. Naughten. 2001a. « The Intellectual Abilities of Early-Treated Individuals with Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24 (4): 437-47. <https://doi.org/10.1023/a:1010525528842>.
- . 2001b. « The Intellectual Abilities of Early-Treated Individuals with Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24 (4): 437-47.
<https://doi.org/10.1023/a:1010525528842>.
- Zaidi, S. H. E., M. Faiyaz-Ul-Haque, T. Shuaib, A. Balobaid, Z. Rahbeeni, H. Abalkhail, A. Al-Abdullatif, Z. Al-Hassnan, I. Peltekova, et M. Al-Owain. 2012. « Clinical and Molecular Findings of 13 Families from Saudi Arabia and a Family from Sudan with Homocystinuria ». *Clinical Genetics* 81 (6): 563-70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01690.x>.