

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Homocystinurie par déficit en cyathionine-bêta-synthase (CBS)

Filière de Santé Maladies Rares G2M



Octobre 2022

Liste des abréviations

AA	Acides Aminés
AAE	Acides Aminés Essentiels
AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Éducation 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
PN	Protéines naturelles
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'Éducation Spéciale et de Soins A Domicile
TS	Très sensible
VMOE	Vitamines, minéraux et oligo-éléments

Table des matières	
SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	6
INTRODUCTION	8
Partie 1 : DIAGNOSTIC.....	9
1. Diagnostic clinique	9
1.1. Introduction.....	9
1.2. Formes cliniques.....	9
1.3. Description clinique : de l'enfance à l'âge adulte.	10
1.3.1. Présentations des formes sévères : patients non sensibles (NS) à la vitamine B6	10
1.3.2. Les patients partiellement sensibles à la vitamine B6 : sévérité clinique intermédiaire	11
1.3.3. Les patients sensibles et très sensibles à la vitamine B6 : formes souvent révélées à l'âge adulte par une thrombose.....	12
1.4. Pronostic.....	12
1.5. Diagnostic différentiel	12
2. Diagnostic biologique du déficit en cystathionine bêta-synthase.....	13
2.1. Dosage de l'Hcyt plasmatique et investigations biochimiques	13
2.2. Etude moléculaire du gène CBS.....	15
2.3. Etude enzymatique.....	15
2.4. Diagnostic prénatal.....	15
Partie 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI.....	16
1. Prise en charge médicamenteuse	16
1.1. Objectifs du traitement	16
1.2. Evaluation de la sensibilité à la pyridoxine	16
1.3. Traitement au long cours par pyridoxine	18
1.4. Supplémentation en vitamines B12 et B9 (folates).....	18
1.5. Traitement par bétaine	18
1.6. Rôle de la cystéine.....	19
1.7. Place des antiagrégants et anticoagulants.....	19
2. Prise en charge diététique	19
2.1. Les principes du traitement diététique	20
2.1.1. L'homocystéine et la méthionine : apports en protéines naturelles	20
2.1.2. Les mélanges d'acides aminés et les apports en vitamines et minéraux.....	20
2.1.3. Les apports énergétiques et les produits hypoprotidiques	21

2.1.4.	Les autres produits diététiques	21
2.2.	L'organisation pratique du régime	22
2.2.1.	Les éléments de base	22
2.2.2.	Les méthodes d'apprentissages du régime	23
2.2.3.	L'introduction du régime au dépistage ou au diagnostic.....	23
2.2.4.	Poursuite du régime de l'enfance à l'âge adulte.....	24
2.2.5.	Grossesse et post-partum	24
2.2.6.	Maladies intercurrentes, chirurgie et anesthésie	26
2.2.7.	Evaluation alimentaire et suivi diététique	27
3.	E.T.P.....	28
4.	La transition	29
5.	Suivi médical	30
5.1.	Objectifs et modalités générales.....	30
5.2.	Le suivi biologique	31
5.2.1.	Le dosage de l'Hcyt.....	31
5.2.2.	Le dosage des acides aminés plasmatiques	32
5.3.	Fréquence et modalités du suivi biologique	32
5.3.1.	Contrôle métabolique	32
5.3.2.	Bilan nutritionnel.....	32
5.4.	Suivi des complications et prise en charge.....	33
5.4.1.	Complications et interventions ophtalmologiques	33
5.4.2.	Complications et interventions ostéo-articulaires	34
5.4.3.	Complications cardiovasculaires	34
5.4.4.	Complications neurologiques.....	35
5.5.	Prise en charge péri-opératoire : chirurgie et anesthésie.....	35
6.	Qualité de vie et problématiques psychosociales	36
6.1.	La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales	36
6.2.	Aides financières et sociales.....	37
6.3.	Accompagnement psychologique	37
6.4.	Rôle des associations de patients.....	38
6.5.	Voyages	38
Partie 3 :	DEPISTAGE	39
1.	Dépistage néonatal	39
2.	La prise en charge après dépistage néonatal	39

3. Test de charge en vitamine B6.....	40
4. Mise en place du régime pauvre en méthionine	40
5. Traitement médicamenteux	41
Partie 4 : FERTILITE, CONTRACEPTION ET GROSSESSE EN CAS DE DEFICIT EN CBS	42
1. Fertilité.....	42
2. Contraception	42
3. Grossesse	42
3.1. Généralités	42
3.2. Gestion de l'anticoagulation	43
3.3. Equilibre métabolique	43
3.4. Accouchement.....	44
3.5. Post-partum.....	44
3.5.1. Risque thromboembolique.....	44
3.5.2. Equilibre métabolique	44
Annexe 1 Voie métabolique	45
Annexe 2 Test de sensibilité à la pyridoxine	46
Annexe 3 Bilan à prélever en cas de suspicion d'hyperhomocystéinémie par déficit en CBS	47
Annexe 4 Algorithme diagnostique	48
Annexe 5 Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : Mélanges d'Acides Aminés sans méthionine.....	49
Annexe 6 Ordonnance d'aliments hypoprotidiques	50
Annexe 7 Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en Met et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution	51
Annexe 8 Exemples de régime	52
Annexe 9 Modalités et fréquence des suivis.....	56
Annexe 10 Exemple de protocole d'urgence	57
Annexe 11 Exemple de formulaire d'aide au remplissage de l'ALD.....	58
Annexe 12 Proposition d'arbre décisionnel du dépistage	59
Annexe 13 Algorithme de prise en charge après dépistage néonatal	60
Annexe 14 Exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement	61
Annexe 15 Liste des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme	63
Annexe 15 Participants.....	64
Annexe 16 Bibliographie.....	65

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDS disponible sur le site www.has-santé.fr

1. Définition et diagnostic

L'homocystinurie par déficit en cystathionine-bêta-synthase (CBS) est une anomalie rare du catabolisme de la méthionine. Le diagnostic est suspecté sur l'augmentation de l'homocystéine totale plasmatique (Hcyt), en général importante > 100 µmol/L (valeur normale 10-15 µmol/L) et de la méthionine plasmatique (Met). Le diagnostic est confirmé par la recherche de mutations bi-alléliques dans le gène *CBS*.

2. Présentations cliniques et prise en charge thérapeutique

Les patients atteints d'un déficit en CBS présentent un spectre de manifestations cliniques, allant de formes asymptomatiques à sévères avec atteinte pluri-systémique. Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement 4 types d'organes : l'œil (luxation du cristallin, myopie sévère), le cerveau (déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique, troubles psychiatriques), l'os (morphotype marfanoïde, arachnodactylie, déformations osseuses) et le système vasculaire (thromboses vasculaires artérielles et/ou veineuses). Le phénotype et la gravité de la maladie sont essentiellement définis par le degré de réponse du déficit en CBS à la vitamine B6 qui est le cofacteur de l'enzyme CBS.

Au moment du diagnostic, le test de sensibilité à la vitamine B6, permet de définir les entités phénotypiques suivantes :

- 1- **Patients non sensibles (NS):** pas de diminution de l'Hcyt. Ces patients nécessitent d'être traités par un régime hypoprotidique strict et un mélange d'acides aminés sans méthionine, et souvent un traitement par bêtaïne.
- 2- **Patients partiellement sensibles (PS):** diminution d'Hcyt de plus de 20% mais sans atteindre une valeur < 50 µmol/L. Ces patients nécessitent en plus de la poursuite de la vitamine B6, un régime hypoprotidique et/ou un traitement par bêtaïne.
- 3- **Patients sensibles (S) et très sensibles (TS) :** concentration d'Hcyt < 50 µmol/L sous vitamine B6 seule. Ces patients ne nécessitent que la poursuite du traitement vitaminique.

Si un régime hypoprotidique est mis en place, celui-ci nécessite un suivi médico-diététique spécialisé régulier dans un centre de référence ou de compétence maladies héréditaires du métabolisme et un suivi de la croissance.

3. Complications et prises en charge spécifiques

L'objectif du traitement est d'éviter la survenue de complications supplémentaires à celles présentes au diagnostic.

En cas de mauvais équilibre métabolique, le principal risque est celui des thromboses. En cas de chirurgie ou d'anesthésie, le risque supplémentaire de thrombose impose un contrôle biochimique et une optimisation du régime en préopératoire. La chirurgie doit être encadrée

avec une hospitalisation et une perfusion (hyperhydratation, calories glucido-lipidiques et maintien du mélange d'acides aminés sans méthionine).

En cas de grossesse, le contrôle métabolique doit être rapproché en raison du risque de thrombose durant la grossesse, mais aussi durant le post-partum, avec une prise en charge spécifique par une équipe habituée.

4. Dépistage néonatal

Début 2023 en France, le déficit en CBS sera inclus dans le programme national de dépistage néonatal systématique sur papier buvard. Il est établi dans la littérature que le diagnostic et la prise en charge précoces permettent d'éviter les complications habituelles de la maladie, si la compliance au traitement est bonne.

5. Rôles du médecin traitant

Le médecin traitant joue un rôle primordial dans le diagnostic initial et dans le suivi :

- Suspicion diagnostique et orientation initiale
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuels signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations selon le calendrier vaccinal
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel en relation si besoin avec la PMI et les éventuels rééducateurs
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

6. Informations utiles

Des informations complémentaires sont disponibles sur :

- Le site de la filière maladie rare G2M : <https://www.filiere-g2m.fr>
- Le site internet maladies rares génétiques Orphanet : <https://www.orpha.net>
- Les sites des associations de patients : les Enfants du Jardin www.lesenfantsdujardin.fr (association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux)

INTRODUCTION

L'homocystinurie par déficit en cystathionine-bêta -synthase (CBS) est une anomalie rare du catabolisme de la méthionine (Annexe 1 : voie métabolique). La physiopathologie est en partie liée à l'accumulation d'homocystéine qui est toxique pour l'endothélium, augmentant ainsi le risque de thromboses vasculaires qu'elles soient veineuses ou artérielles. Les autres symptômes liés à la toxicité de l'homocystéine et de la méthionine accumulées sont l'atteinte neurocognitive (trouble du neurodéveloppement, troubles du comportement et traits autistiques). La carence en cystéine rend compte de l'atteinte ostéo-articulaire (hyperlaxité, phénotype marfanoïde, déformations squelettiques et ostéopénie) et de la luxation du cristallin.

Le diagnostic est suspecté sur l'augmentation des concentrations plasmatiques d'homocystéine totale (Hcyt) et de méthionine (Met) et confirmé par l'identification de variants pathogènes bi-alléliques dans le gène *CBS*.

Les bases du traitement reposent sur un test de la sensibilité à la vitamine B6 (pyridoxine) afin d'identifier les patients sensibles à la vitamine B6 (qui n'auront que la vitamine B6 comme traitement), les patients non sensibles (qui auront besoin d'un régime hypoprotidique plus ou moins associé à un traitement médicamenteux par bêtaïne anhydre ou Cystadane®) et les patients partiellement sensibles qui auront les deux (régime et vitamine B6).

Le pronostic des patients diagnostiqués et traités précocement (au mieux dépistés à la naissance) est bon avec une prévention quasi-complète de toutes les anomalies. Pour les patients traités plus tard, le traitement permet de stabiliser les atteintes et d'éviter une dégradation ultérieure.

Partie 1 : DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique

1.1. Introduction

Les patients atteints d'un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) présentent un spectre de manifestations cliniques, allant de formes asymptomatiques à sévères avec atteinte pluri-systémique. Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement 4 types de systèmes : l'œil, le cerveau, l'os et le système vasculaire.

Le phénotype et la gravité de la maladie sont définis par le degré de réponse du déficit en CBS à la vitamine B6 (ou pyridoxine). Ainsi, les formes de révélation précoce concernent essentiellement les enfants dont le déficit n'est pas ou est seulement partiellement sensible à la vitamine B6, alors que les formes se révélant à l'âge adulte correspondent le plus souvent à des formes sensibles à la vitamine B6. Ainsi, l'âge, le mode de révélation et la vitesse de progression de la maladie varient considérablement d'un patient à l'autre mais sont étroitement fonction de la sensibilité à la vitamine B6 (Schimke et al. 1965) (Mudd AJHG 1985) (De Franchis et al. 1998). Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. L'âge du diagnostic est inversement corrélé à la sévérité du phénotype et mis à part les thromboses artérielles ou veineuses et les manifestations psychiatriques qui prédominent chez l'adulte, les autres manifestations surviennent à tout âge, de la petite enfance à l'âge adulte (Morris et al. 2017).

1.2. Formes cliniques

Le caractère répondeur ou non à la vitamine B6 du déficit en CBS est défini selon des critères biologiques lors du test à la vitamine B6 (Morris et al. 2017).

Les modalités de réalisation du test à la vitamine B6 sont détaillées en **annexe 2**.

Les résultats des tests permettront de définir les entités phénotypiques suivantes (Morris et al. 2017) (Kožich et al. 2021):

- 4- **Patients non sensibles (NS)**: si la concentration d'homocystéine totale plasmatique (Hcyt) diminue de moins de 20% par rapport à la valeur moyenne avant traitement,
- 5- **Patients partiellement sensibles (PS)**: si la concentration d'Hcyt diminue de plus de 20% par rapport à la valeur moyenne avant traitement mais sans atteindre une valeur < 50 µmol/L.
- 6- **Patients sensibles (S)** : si la concentration d'Hcyt est < 50 µmol/L à la fin du test de sensibilité à la vitamine B6.
- 7- **Patients très sensibles (TS)** : si la concentration d'Hcyt reste < 50 µmol/L avec une posologie de vitamine B6 < 1 mg/kg/j.

Dans les études de registre les plus récentes (registre E-HOD*, [Kožich et Stabler 2020]), les patients les plus nombreux sont les patients NS (62%) puis les patients PS (20%), S (11%) et enfin TS (6%) : la proportion des patients S ou TS est néanmoins sans doute sous-estimée du fait de leur caractère pauci symptomatique.

*E-HOD : European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects:
<https://www.ehod-registry.org/about-ehod>.

1.3. Description clinique : de l'enfance à l'âge adulte.

1.3.1. Présentations des formes sévères : patients non sensibles (NS) à la vitamine B6

Le phénotype a été décrit dans les articles princeps (Carson et al. 1965) (Schimke et al. 1965). Il se manifeste chez l'enfant par des troubles cognitifs, une ectopie (luxation) du cristallin, un phénotype marfanoïde, une ostéoporose et des thromboses. Au moment du diagnostic, c'est la combinaison de l'atteinte neurologique centrale avec la luxation du cristallin qui est la plus fréquente. Des présentations neuropsychiatriques et vasculaires ont également été rapportées (Kelly et al. 2003) (Linnebank et al. 2003) (Magner et al. 2011) (Zaidi et al. 2012) (Karaca et al. 2014). Ainsi, dans le registre E-HOD, l'âge médian aux premiers symptômes est de 4,4 ans, celui au diagnostic de 7 ans, soit un délai diagnostique médian de 2,6 ans. Dans cette population, au moment du diagnostic, 87,5% des patients présentent des complications ophtalmologiques (essentiellement une luxation du cristallin), 64% des troubles neurologiques, 11% des troubles psychiatriques, 60% des anomalies squelettiques et 27% des complications thromboemboliques.

Caractéristiques des atteintes cliniques:

- **Ophtalmologiques** : la luxation / subluxation du cristallin n'est pas pathognomonique mais très évocatrice et doit alerter tout ophtalmologue. Avec un aspect en « coucher de soleil », elle est en effet la signature ophtalmologique de la maladie, par anomalie des fibres zonulaires ; la luxation du cristallin ou la subluxation doit faire évoquer une homocystinurie ou un syndrome de Marfan. Sans diagnostic et traitement, elle survient surtout pendant l'enfance, concerne la moitié des enfants de 8 ans et est présente chez 78% des patients NS au moment du diagnostic (Kořich et al. 2021). Elle peut être précédée d'une myopie progressive (Mudd AJHG 1985) (Sacharow, Picker, et Levy 1993). Le diagnostic doit également être envisagé en cas de myopie lenticulaire sévère ou à progression rapide ou d'une microsphérophakie. Un glaucome peut venir compliquer l'atteinte oculaire initiale.

- **Neurologiques** : une déficience intellectuelle survient rarement avant les deux premières années de vie. Une déficience intellectuelle est rapportée dans 1/3 des cas et prédomine dans les formes diagnostiquées sur point d'appel clinique par rapport à celles dépistées en période néonatale (El Bashir et al. 2015). Sans traitement, près de 90% des patients non sensibles à la pyridoxine présentent des troubles des apprentissages (Mudd AJHG 1985). Selon les dernières données du registre E-HOD, 53% des patients ont un trouble du neurodéveloppement (retard de développement et/ou trouble du spectre autistique), des troubles des apprentissages, voire parfois un trouble attentionnel avec hyperactivité et 20% une épilepsie.

- **Psychiatriques** et comportementales : ce sont des manifestations courantes dans un peu plus de la moitié des cas dans certaines études (El Bashir et al. 2015) et 11% des cas du

registre E-HOD. Elles peuvent s'exprimer sous plusieurs aspects et plus volontiers à partir de l'adolescence (troubles de la personnalité, syndrome anxio-dépressif, épisodes psychotiques...). Elles sont très fréquentes chez l'adulte.

- **Squelettiques, elles sont** présentes dans plus de la moitié des cas avec :
 - Un morphotype marfanoïde, avec une dolichosténomie : la longueur excessive des membres peut être mise en évidence par un rapport augmenté de l'envergure des membres supérieurs/taille (ou de celui de la mesure des membres inférieurs/tronc). Une arachnodactylie est également classique.
 - Des déformations osseuses : *genu valgum*, pied creux, cyphose, scoliose, *pectus excavatum* (Brenton 1977).
 - Une ostéoporose (qui apparaît à la fin de l'enfance).
 - Parfois un certain degré de dysmorphie : palais ogival, dents mal implantées.

- **Vasculaires:** les thromboses vasculaires, à la fois artérielles et veineuses, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité (Morris et al. 2017) (Sacharow, Picker, et Levy 1993) (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010) (Huemer et al. 2015) (Mudd 2011). Dans les formes NS, elles sont moins fréquentes dans l'enfance que l'atteinte oculaire ou neurologique mais le risque de complications vasculaires augmente avec l'âge. La thrombose veineuse est plus fréquente que la thrombose artérielle et elle peut affecter n'importe quelle partie du corps, comme par exemple la thrombose d'un sinus veineux cérébral qui est classique (Mudd NEJM et AJHG 1985) (Magner et al. 2011) (Karaca et al. 2014). Ces atteintes vasculaires lorsqu'elles sont isolées peuvent exister chez l'enfant mais sont beaucoup plus fréquentes à l'âge adulte. Au moment du diagnostic de la maladie chez les patients NS, 26% des patients ont déjà présenté un évènement thrombotique (dont 15% un accident vasculaire cérébral et 5% environ une embolie pulmonaire)(Kořich et al. 2021).

Sans traitement, la forme sévère de la maladie évolue de façon progressive (Morris et al. 2017) et plus le diagnostic et le traitement sont tardifs, plus le risque de séquelles est important. C'est la raison pour laquelle le dépistage néonatal est proposé dans plusieurs pays et sera prochainement mis en place en France (*cf. Partie 3*).

1.3.2. Les patients partiellement sensibles à la vitamine B6 : sévérité clinique intermédiaire

Comme dans les formes NS, la combinaison la plus fréquente associe l'atteinte oculaire et neurologique mais la présentation neurologique et/ou neuropsychiatrique est moins sévère que celle des patients NS. L'atteinte squelettique diminue également avec l'augmentation de la sensibilité à la B6. Ainsi, l'âge médian aux premiers symptômes et celui au diagnostic sont plus tardifs que dans les formes NS puisque respectivement à 7,4 ans et 14 ans. Les signes au moment du diagnostic sont oculaires dans 93% des cas, neurologiques dans 45% des cas (retard de développement et troubles des apprentissages 30%, épilepsie 15%), psychiatriques dans 18% des cas, squelettiques dans 46% cas et thromboemboliques dans 39% des cas (registre E-HOD).

1.3.3. Les patients sensibles et très sensibles à la vitamine B6 : formes souvent révélées à l'âge adulte par une thrombose.

Les déficits en CBS qui se révèlent à l'adolescence et à l'âge adulte correspondent essentiellement aux formes cliniques répondant à la vitamine B6. L'âge médian de survenue des premiers symptômes chez les patients sensibles (S) est de 13 ans, l'âge au diagnostic est de 21 ans et de 36 ans chez les patients très sensibles (TS) (Kořich et Stabler 2020). Cette population de patients est sans doute sous-diagnostiquée. Les manifestations thromboemboliques sont inaugurales chez presque la moitié des patients sensibles et chez les trois-quarts des patients très sensibles à la vitamine B6. A l'instar des événements thrombotiques chez l'enfant, elles sont plus fréquentes dans le territoire veineux qu'artériel et peuvent revêtir plusieurs aspects : thrombose profonde du réseau vasculaire des membres inférieurs ou supérieurs, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral (notamment par thrombose veineuse du sinus sagittal), thrombose digestive... Par ailleurs, l'atteinte oculaire est présente chez 76% des patients sensibles et 27% des patients très sensibles, tandis que les anomalies squelettiques le sont dans moins de la moitié des cas. Enfin, l'atteinte neurologique est plus rare et quasi inexistante chez les patients très sensibles à la vitamine B6 (Kořich et Stabler 2020).

1.4. Pronostic

En l'absence de traitement, le pronostic des patients, toutes formes cliniques confondues est péjoratif puisqu'environ un quart des patients vont décéder avant l'âge de 30 ans en raison d'un accident vasculaire thrombotique (Morris et al. 2017) (Testai et Gorelick 2010). Le nombre d'évènements thromboemboliques pour 1000 patients-années semble très similaire dans les quatre groupes de patients. Ainsi, le risque relatif de complications thromboemboliques est 20 fois supérieur chez les jeunes adultes et 1000 fois supérieur chez l'enfant, par rapport à la population générale (Kořich et Stabler 2020). On explique en revanche assez difficilement pourquoi un patient fera une complication thromboembolique plus tardivement qu'un autre, alors que les concentrations d'Hcyt au moment de sa survenue sont assez comparables, quel que soit l'âge.

Sous traitement bien conduit, et le plus précoce possible, au mieux suite au dépistage néonatal, les patients ont un devenir neurocognitif (QI) normal, et ne présentent pas de complication (Morris et al. 2017). Chez les patients traités plus tardivement, le devenir est moins bon, avec une stabilisation de l'état clinique et une réduction du risque vasculaire corrélée à la concentration d'Hcyt (cf. Partie 2 -5.4.3 complications et interventions cardiovasculaires) (Mudd AJHG et NEJM 1985).

1.5. Diagnostic différentiel

Le spectre du diagnostic différentiel est large. Les patients sévèrement atteints d'un déficit en CBS partagent certaines caractéristiques cliniques du syndrome de Marfan (gène *FBN1*), notamment un phénotype grand et mince, l'arachnodactylie, la luxation du cristallin et la myopie (Schimke et al. 1965). Soulignons que dans le syndrome de Marfan il n'y a pas de

déficience intellectuelle. D'autres causes génétiques sont associées à la luxation non traumatique du cristallin comme le syndrome de Weill Marchesani, certains types de syndrome d'Ehlers Danlos (notamment la forme cypho-scoliotique), le déficit en sulfite oxydase (Sadiq et Vanderveen 2013), ou encore le syndrome de Treacher Collins. Certaines ectopies et luxations isolées du cristallin peuvent également être liées à des mutations du gène *FBN1*. Le dosage de l'Hcyt plasmatique s'impose dans ces situations cliniques, pour ne pas ignorer et traiter un déficit en CBS. La présence d'un trouble du neurodéveloppement, d'une épilepsie, de troubles neurologiques ou psychiatriques inexplicables doit aussi conduire à un dosage de l'Hcyt plasmatique.

Dans le bilan de thrombophilie, les recommandations sont de doser l'Hcyt dans le bilan de thromboses graves et récidivantes chez l'adulte (sites atypiques : thrombophlébite cérébrale, thrombose digestive ou du membre supérieur ; récurrence de thrombose ; hors contexte d'une situation de thrombophilie majeure connue), a fortiori en présence de caractère syndromique ou d'antécédents familiaux (fratrie notamment) (Levy et al. 2021). Chez l'enfant, il sera impérativement réalisé devant tout accident artériel ou veineux, même en l'absence de caractère syndromique.

2. Diagnostic biologique du déficit en cystathionine bêta-synthase

2.1. Dosage de l'Hcyt plasmatique et investigations biochimiques

Le diagnostic de déficit en CBS repose en première intention sur le dosage de l'Hcyt plasmatique mettant en évidence une hyperhomocystéinémie généralement sévère, supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$. Elle est associée à une concentration de Met plasmatique classiquement élevée, à la détection d'homocystine libre et de complexes mixtes disulfures (cystéine-homocystéine) et à une concentration basse de cystine (Orendác et al. 2003)(Stabler 2013) sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques effectuée à jeun. L'hyperhomocystéinémie du déficit en CBS s'accompagne d'une concentration d'acide méthylmalonique (AMM) plasmatique et urinaire normale, et de dosages vitaminiques normaux (folates, B12) (cf **Annexe 3** : bilan à prélever en cas de suspicion diagnostique).

Dans certains cas le profil métabolique plasmatique peut être moins classique :

- Concentration d'Hcyt inférieure à 100 $\mu\text{mol/L}$: concentrations intermédiaires (30-100 $\mu\text{mol/L}$), dans les formes sensibles ou très sensibles à la vitamine B6 (Janosík et al. 2001)(Kozich et Kraus. 2001) (Refsum et al. 2004) (Bermúdez et al. 2006) (Stabler 2013) (Kožich et Stabler 2020)
- Concentration de méthionine paradoxalement normale. Il est possible de s'aider du rapport méthionine / cystathionine qui sera anormalement élevé en cas de déficit en CBS (Stabler et al. 2013)
- Absence de détection d'homocystine libre à la chromatographie des acides aminés pour des concentrations d'Hcyt inférieures à 80 $\mu\text{mol/L}$ (Morris et al. 2017)

Une hyperhomocystéinémie sévère (> 100 µmol/L) ou intermédiaire (30-100 µmol/L) peut se rencontrer dans d'autres pathologies acquises ou innées qui seront écartées (cf. **annexe 4** : Algorithme diagnostic) :

Pathologies acquises :

- Insuffisance rénale chronique avancée, patients dialysés
- Carences en vitamine B12 par défaut d'apport (dans les régimes végétaliens sans supplémentation ou en cas d'allaitement maternel exclusif par une mère carencée) ou par malabsorption gastrique ou intestinale (d'origine auto-immune dans la maladie de Biermer ou fonctionnelle dans le syndrome de l'anse borgne ou en cas d'iléotomie, ou d'origine médicamenteuse comme la metformine ou les inhibiteurs de pompe à protons. Ceci peut également se voir en cas de chirurgie bariatrique ou de certaines infections à *H pylori*) (Green et al. 2017)
- Carences en folate par défaut d'apport ou par malabsorption, dont la maladie cœliaque, ou la situation d'exogénose, avec majoration de l'hyperhomocystéinémie chez les patients ayant une carence en folates et qui sont porteurs du variant thermolabile *MTHFR* C677T (rs1801133) à l'état homozygote.
- Néoplasies traitées par chimiothérapie antifolique type méthotrexate.
- Causes iatrogènes (inhibiteurs de pompe à proton, Metformine, notamment), exposition récurrente/chronique et excessive au protoxyde d'azote (MEOPA, N₂O récréatif) (Oussalh et al. J Clin Med, 2019)

Le contexte clinique de ces pathologies, les dosages vitaminiques ou un test de supplémentation en B9 ou B12, les dosages de l'holotranscobalamine, de l'acide méthylmalonique et des dosages spécifiques en fonction du contexte (anticorps anti-facteur intrinsèque, anti-cellules pariétales gastriques, anti-transglutaminase), l'endoscopie avec biopsies à la recherche d'une gastrite atrophique ou d'une atrophie villositaire permettent le diagnostic différentiel de ces pathologies.

Pathologies innées :

- Hyperhomocystéinémies isolées :
 - Déficits de la voie de reméthylation de l'homocystéine :

Le déficit en *MTHFR* (gène *MTHFR*), le déficit du métabolisme intracellulaire de la cobalamine de type cblD-Hcy (gène *MMACHD*), le déficit en méthionine synthase (cblG, *MTR*) et celui en méthionine synthase réductase (cblE, *MTRR*) s'associent à une diminution de la concentration en méthionine.
 - Malabsorption héréditaire en folates : déficit en transporteur (PCFT, *SLC46A1*)
- Hyperhomocystéinémies associées à une acidurie/acidémie méthylmalonique :
 - Déficits du métabolisme intracellulaire des cobalamines
Les causes les plus fréquentes sont les déficits de type cblC (*MMACHC*), puis le déficit cblD (*MMACHD*), le déficit héréditaire en transcobalamine (*TCN2*) et les très rares déficits cblF (gène *LMDR1*), cblX (*HCFC1*), cblJ (*ABCD4*) et *PRDX1* qui associent une concentration diminuée de méthionine et une concentration augmentée d'AMM.
 - Malabsorption héréditaire en vitamine B12 : déficit héréditaire en facteur intrinsèque (*cblF* anciennement *GIF*), maladie d'Imerslund- Gräsbeck (*CUBN* et *AMN*)

- Déficiences de la voie de la transsulfuration :

Le rare déficit en cystathionine gamma-lyase donne un tableau clinique très variable, de la forme asymptomatique à des formes neurologiques sévères. Il peut être associé à une augmentation habituellement plus modérée d'Hcyt et une excrétion urinaire de cystathionine (Wang et Hegele 2003).

- Hyperhomocystéinémies modérées associées à des hypermethioninémies majeures :

Les déficiences en adenosine kinase (*ADK*) et *MAT1/III (MAT1)* se caractérisent biochimiquement par des augmentations modérées à majeures de méthionine. Quelques rares cas ont été rapportés avec des hyperhomocystéinémies modérées associées.

NB : Le variant thermolabile *MTHFR C677T* à l'état hétérozygote ou homozygote peut engendrer une hyperhomocystéinémie parfois importante en cas de carence d'apport en folates associée. Sa recherche peut se justifier dans le bilan étiologique d'une hyperhomocystéinémie en l'absence d'autre cause retrouvée.

2.2. Etude moléculaire du gène *CBS*

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive. L'étude moléculaire du gène *CBS* doit être effectuée sur le trio (cas index et parents) par méthode de Sanger ou sur panel de gènes (séquençage nouvelle génération).

L'étude génétique doit dans la mesure du possible et en fonction des données bibliographiques disponibles préciser la sensibilité des variants identifiés à la vitamine B6.

A ce jour, 200 variants pathogènes sont recensés. Certains variants sont rencontrés plus fréquemment dans différentes populations : les mutations c.919G>A (p.Gly307Ser) (Yap, 2012), c.572C>T (p.Thr191Met) (Cózar et al. 2015) et c.1006C>T (p.Arg336Cys) (Gan-Schreier et al. 2010) toutes responsables d'une forme sévère non sensible à la vitamine B6 quand elles sont présentes à l'état homozygote, et la mutation européenne c.833T>C (p.Ile278Thr) responsable d'un phénotype modéré sensible à la vitamine B6 à l'état homozygote (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010). En général, les hétérozygotes pour ce variant européen ont des phénotypes de sensibilité intermédiaire à la vitamine B6. Cependant les corrélations génotype-phénotype sont difficiles à établir en particulier pour les sujets hétérozygotes composites. Le test de sensibilité à la vitamine B6 doit prévaloir.

2.3. Etude enzymatique

Elle pourra être discutée quand l'étude moléculaire n'est pas concluante ou afin d'aider à l'interprétation de l'impact sur l'activité enzymatique de variants de signification inconnue notamment dans les phénotypes modérés sensibles à la vitamine B6 ou lorsqu'un seul variant est mis en évidence. Elle n'est pas réalisée en routine.

2.4. Diagnostic prénatal

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *CBS* aient été au préalable identifiés chez le cas index. Le DPN par étude moléculaire est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités choriales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

Partie 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI

1. Prise en charge médicamenteuse

1.1. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement est de prévenir les complications du déficit en CBS tout en maintenant une croissance staturo-pondérale normale. Dans les pays pratiquant le dépistage néonatal, il a été montré qu'une bonne observance thérapeutique permet de prévenir l'ectopie du cristallin, l'ostéoporose, les événements thromboemboliques, et permet un développement cognitif normal (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Yap et al. 2000)(Morris et al. 2017).

Pour les patients diagnostiqués tardivement, l'objectif est de prévenir l'apparition de nouvelles complications, en particulier la maladie thromboembolique, et de permettre une amélioration comportementale et intellectuelle ou au minimum une stabilisation de l'état neurocognitif.

Du point de vue biochimique, l'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'Hcyt plasmatique aussi proche que possible de la normale. Chez les patients sensibles à la pyridoxine, l'objectif est de maintenir l'Hcyt < 50 µmol/L. Chez les patients non sensibles à la pyridoxine ou ayant une réponse partielle, c'est un objectif difficile. En pratique, chez ces patients, une concentration d'Hcyt < 100 µmol/L est une cible raisonnable à ne pas dépasser, car les complications thromboemboliques sont rares à ces concentrations (Morris et al. 2017) (Wilcken et Wilcken 1997) (Yap, Rushe, et al. 2001a).

1.2. Evaluation de la sensibilité à la pyridoxine

La vitamine B6 ou pyridoxine est le cofacteur de la CBS, et certains patients sont sensibles à la pyridoxine. En dehors d'un exceptionnel contexte d'urgence (thrombose sévère, chirurgie urgente), où il faut d'emblée instaurer un traitement vitaminique et diététique, la sensibilité à la pyridoxine doit toujours être testée, selon les modalités suivantes :

Administration de pyridoxine par voie orale à la dose de 10 mg/kg/jour, minimum 100 mg/jour et maximum 500 mg/jour pendant 4 à 6 semaines (Kožich et al. 2021). La concentration plasmatique d'Hcyt doit être mesurée au moins deux fois avant le traitement (taux de base) et au moins deux fois pendant le traitement (**Figure 1**). Le test ne doit pas être interprété si le patient est dans une situation d'hypercatabolisme. L'apport alimentaire en protéines doit être normal, des suppléments de folates (sous forme d'acide folique) doivent être administrés et un éventuel déficit en vitamine B12 doit être corrigé avant la détermination du taux de base d'Hcyt.

L'évaluation de la réponse est déterminée par le taux d'Hcyt plasmatique (Morris et al. 2017) :

1. **Patients sensibles (S)** : Hcyt < 50 µmol/L. A noter que certains patients sont très sensibles (TS) avec une normalisation de Hcyt pour une posologie de vitamine B6 < 1 mg/kg/j. A noter que cette sensibilité accrue à la vitamine B6 n'est mise en évidence qu'au bout de plusieurs semaines en diminuant les doses une fois que l'homocystéine est < 50 µmol/L.
2. **Patients partiellement sensibles (PS)**: Hcyt diminuée de 20% mais restant > 50 µmol/L. Réponse partielle avec nécessité d'un traitement supplémentaire : régime

hypoprotidique et/ou mélange d'acides aminés selon l'apport protéique et/ou bétaïne en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bétaïne

- Patients non sensibles (NS):** Hcyt diminuant de moins de 20% : absence de réponse. Nécessité d'un traitement supplémentaire : régime hypoprotidique strict et mélange d'acides aminés sans méthionine indispensable, +/- bétaïne en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bétaïne.

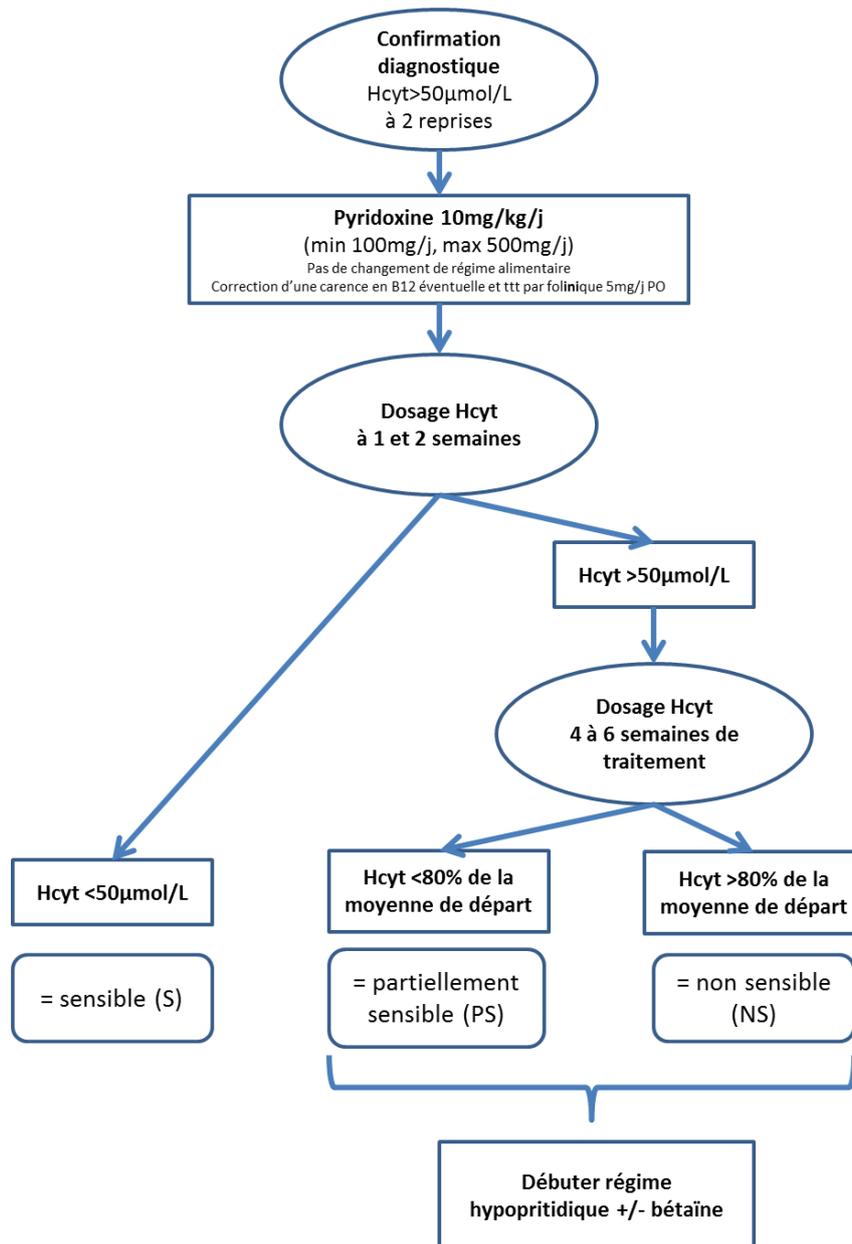


Fig. 1 Proposition d'évaluation de la sensibilité à la pyridoxine hors période néonatale (Morris et al. 2017)

On recommande d'utiliser la pyridoxine uniquement par voie orale. En effet, des épisodes d'apnées et de pertes de contact ont été signalés chez quelques nouveau-nés à la suite de doses intraveineuses de pyridoxine (S. H. Mudd et al. 1995).

1.3. Traitement au long cours par pyridoxine

Pour un traitement à long terme, la dose de pyridoxine doit être la plus faible possible pour atteindre la cible biochimique. Les patients sensibles (S) peuvent atteindre la cible biochimique avec des doses de pyridoxine de 2 à 5 mg/kg/j (200 mg/j chez l'adulte). Des doses de pyridoxine <1 mg/kg/j (10–40 mg/j chez l'adulte) peuvent suffire pour atteindre la cible biochimique chez certains patients très sensibles (TS) (Stabler 2013) (Kořich et al. 2021).

Les patients partiellement sensibles à la pyridoxine ont besoin de doses plus élevées et d'un traitement supplémentaire (régime hypoprotidique et/ou bêtaïne) en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bêtaïne. Nous recommandons d'utiliser des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour et d'éviter les doses supérieures à 500 mg/jour sans jamais dépasser 900 mg/jour en raison du risque iatrogène de neuropathie sensitive avec la vitamine B6 à trop forte dose.

Chez les patients non sensibles, il n'existe pas de preuve en faveur d'un bénéfice à long terme d'un traitement par pyridoxine.

Surveillance des effets indésirables :

Il existe un risque élevé de neuropathie périphérique après un traitement à long terme avec des doses de pyridoxine supérieures à 900 mg/jour (Ludolph et al. 1993), mais ce risque n'a pas été constaté chez les patients traités avec moins de 500 mg/jour (Yap, Boers, et al. 2001).

1.4. Supplémentation en vitamines B12 et B9 (folates)

Chez les patients avec un déficit en CBS, des carences en folates et B12 peuvent être dues à une augmentation de leur consommation par la voie de reméthylation, ou à un apport insuffisant de vitamine B12 lié au régime hypoprotidique strict. Tous les patients non sensibles à la pyridoxine doivent recevoir une supplémentation adéquate en folates à faible dose. Chez ces patients, les suppléments de folates et de vitamine B12 sont généralement inclus dans le mélange d'acides aminés sans méthionine, et la nécessité de recourir à d'autres suppléments de façon systématique n'est pas bien établie. La concentration plasmatique de vitamine B12 et folates doit être surveillée et une supplémentation doit avoir lieu en cas de carence.

1.5. Traitement par bêtaïne

La bêtaïne (N,N,N-triméthylglycine) est une molécule endogène utilisée comme substrat alternatif de reméthylation pour transformer l'homocystéine en méthionine. Elle est utilisée en thérapeutique pour réduire les concentrations d'Hcyt dans le déficit en CBS (Singh et al. 2004). Elle doit être considérée comme un complément du traitement diététique chez les patients non sensibles à la pyridoxine, ou en complément de la pyridoxine pour les patients ayant une sensibilité partielle (Morris et al. 2017) (Gupta, Wang, et Kruger 2016). La sensibilité des patients à la bêtaïne est variable et les doses optimales doivent être individualisées (Matthews et al. 2002) (Schwahn et al. 2003).

Pour les enfants, la dose recommandée est de 100 à 150 mg/kg divisée en 2 prises quotidiennes. Il est peu probable que des doses supérieures à 250 mg/kg/jour apportent un quelconque bénéfice dans le déficit CBS ; l'adaptation des doses se fera de façon individualisée : l'objectif est d'obtenir une Hcyt la plus basse possible et un taux de Met normal. Les doses seront ajustées afin que Met ne dépasse pas 800-900 µmol/L.

Pour les adultes, la dose recommandée est de 3 g deux fois par jour, des doses plus élevées étant parfois utilisées sans bénéfice objectif (Valayannopoulos et al. 2019). La bétaïne est à utiliser de préférence sous forme de bétaïne anhydre (Cystadane®) ou à défaut de citrate de bétaïne. Le Cystadane® a une demi-vie de 14 heures, une administration biquotidienne est donc suffisante (Schwahn et al. 2003). Le citrate de bétaïne est moins concentré en bétaïne que le Cystadane®.

La bétaïne est généralement sans danger, mais certaines personnes n'aiment pas son goût et l'observance peut être mauvaise (Walter et al. 1998).

Il existe de rares observations d'atteintes neurologiques à type d'œdème cérébral aigu ou d'anomalies de la substance blanche chez des patients CBS traités par bétaïne avec des concentrations de Met supérieures à 900 µmol/L (Allen et al. 2019). Ces anomalies sont le plus souvent réversibles à l'arrêt de la bétaïne.

Nous recommandons donc d'éviter des concentrations de Met supérieures à 800-900 µmol/L chez les patients traités par bétaïne. Ceci justifie également le fait de toujours débiter le régime hypoprotidique avant la bétaïne qui ne sera mise en place qu'après diminution de l'Hcyt.

1.6. Rôle de la cystéine

La cystéine est normalement synthétisée à partir de l'homocystéine par la voie de la transsulfuration. La cystéine est donc un acide aminé « conditionnellement essentiel » dans le déficit en CBS et son déficit pourrait contribuer à la pathogénie du déficit en CBS, notamment la luxation du cristallin. On mesure sa concentration plasmatique sous forme de cystine, qui est un dimère cystéine-cystéine.

La cystéine est présente dans la plupart des mélanges d'acides aminés sans Met, mais parfois en quantité insuffisante. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration plasmatique de cystine dans l'intervalle des valeurs de référence justifiant ainsi une supplémentation éventuelle par exemple sous forme de gélules de Cystine B6 (500/50). Néanmoins, le bénéfice de ce traitement n'est pas démontré.

1.7. Place des antiagrégants et anticoagulants

A ce jour, aucune donnée de la littérature n'oriente vers l'indication d'un traitement anticoagulant curatif avant la survenue d'un événement thrombotique. Néanmoins, par analogie à d'autres situations de thrombophilie, une thrombo-prophylaxie est à instaurer en cas de situation clinique à risque thrombotique (Biasiutti et Lämmle 1994),(Morris et al. 2017) et selon les recommandations habituelles (Schünemann et al. 2018a). En l'absence de données bibliographiques formelles, un traitement antiagrégant plaquettaire peut être discuté en prévention primaire en fonction de la présence d'autres facteurs de risque vasculaire. L'introduction d'un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant, et sa durée, seront discutés au cas par cas, avec un spécialiste de l'hémostase, en tenant compte notamment l'équilibre métabolique.

2. Prise en charge diététique

Un traitement diététique (réservé uniquement aux patients NS ou PS) est envisagé dès que les taux cibles d'Hcyt ne sont pas atteints avec un traitement par pyridoxine seule. Il sera utilisé seul ou en complément de la vitaminothérapie et/ou un traitement complémentaire par bêtaïne.

Le but du traitement est de maintenir des taux d'Hcyt les plus bas possibles tout en assurant une croissance et un développement normaux, ainsi que la couverture des besoins nutritionnels recommandés. En pratique, chez les patients non sensibles (NS) ou partiellement sensibles (PS), il peut être difficile d'obtenir des taux inférieurs à 100 µmol/L qui reste l'objectif à atteindre.

Dans la suite du chapitre, nous allons décrire uniquement le régime hypoprotidique réservé à la forme la plus fréquente et la plus sévère, la forme non sensible à la vitamine B6 (NS). Pour les formes partiellement sensibles, le régime sera moins restrictif et devra être adapté individuellement. Dans la forme B6 sensible (S), la supplémentation en pyridoxine normalise les taux et le régime limité en méthionine n'est pas nécessaire.

2.1. Les principes du traitement diététique

Il s'agit d'un régime strict contrôlé en méthionine, qui implique :

- Une restriction sévère de l'apport en protéines naturelles de l'alimentation
- La prise de mélange d'acides aminés sans méthionine.

2.1.1. L'homocystéine et la méthionine : apports en protéines naturelles

L'homocystéine est un acide aminé (AA) soufré non structurel issu du métabolisme d'un autre acide aminé : la méthionine. La méthionine étant un AA essentiel (AAE), elle est uniquement apportée par l'alimentation. L'organisme ne peut pas la synthétiser. La restriction en méthionine (Met) réduit la charge de précurseur sur la voie de transsulfuration, réduisant ainsi la production d'homocystéine. (Morris et al. 2017)

Les concentrations d'Hcyt et de méthionine dans le sang représentent l'équilibre entre les apports alimentaires de Met, la synthèse protéique endogène et le catabolisme. Les apports alimentaires en méthionine sont limités au besoin minimum pour assurer le métabolisme protéique (sans carences des autres AA essentiels). La tolérance en méthionine varie donc d'un patient à l'autre en fonction de l'activité enzymatique CBS résiduelle, de la bêtaïne éventuellement utilisée et de la sensibilité à la vitamine B6.

La tolérance en Met est définie par la quantité journalière maximale de méthionine que le patient peut consommer tout en maintenant des taux d'Hcyt <100 µmol/L et des taux sanguins de Met dans les valeurs de référence.

En fonction des aliments, la Met représente 0,5% à 3% du contenu en AA des protéines. De ce fait, les produits les plus riches en Met seront exclus de l'alimentation de ces patients (viandes, poissons, œufs, laitages et produits céréaliers selon la tolérance).

La teneur moyenne en Met des protéines animales est de 3%, protéines végétales 1,5%, protéines céréaliers 2%.

2.1.2. Les mélanges d'acides aminés et les apports en vitamines et minéraux

La restriction en protéines naturelles risque d'induire diverses carences notamment en acides aminés essentiels (AAE), en vitamines, minéraux et oligoéléments. Afin de les prévenir,

l'alimentation de ces patients devra être complétée par des mélanges d'acides aminés (MAA) dépourvus de Met, contenant des vitamines minérales oligoéléments (VMOE) et tous les autres AAE dans des quantités proches de celles des protéines de références (lait, œuf).

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et les protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les références nutritionnelles pour la population (RNP) en fonction de l'âge. Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan métabolique et nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sont habituellement assurés par l'utilisation des mélanges d'acides aminés conçus pour couvrir les besoins recommandés selon l'âge. En cas de déficit d'apport ou d'un bilan biologique perturbé, une supplémentation spécifique pourra être envisagée.

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 22 février 2019 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage.

La composition en AA, glucides, lipides, vitamines, minéraux, oligoéléments varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, de préférence en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi (**cf. annexe 5** : liste des mélanges d'AA disponibles).

2.1.3. Les apports énergétiques et les produits hypoprotidiques

Afin d'assurer un état d'anabolisme, l'apport énergétique sera au moins égal aux besoins recommandés pour l'âge, et sera assuré par des aliments ne contenant pas de protéines ou très peu, tels que des produits sucrés autorisés ou des matières grasses ou encore des produits hypoprotidiques (DADFMS).

Les aliments hypoprotidiques permettent de varier l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéines d'un aliment courant de même catégorie. Les aliments hypoprotidiques sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient. Ils lui permettent d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sain et aident à l'observance du régime.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Ils sont présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, œufs, chocolat, boissons ...

L'obtention des mélanges d'AA et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (**Cf. Annexe 6** : ordonnances spécifiques) et la délivrance par l'AGEPS ou les pharmacies hospitalières. Ils sont remboursés par l'assurance maladie dans le cadre de l'ALD17 et leur liste est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

2.1.4. Les autres produits diététiques

La composition des formules de VMOE réservées aux traitements des MHM à régimes est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Les produits énergétiques glucidique,

lipidique et glucido-lipidique avec ou sans VMOE, sont utilisés pour l'enrichissement de l'alimentation et permettent ainsi de compléter l'apport calorique.

2.2. L'organisation pratique du régime

2.2.1. Les éléments de base

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététicien(ne)s spécialisé(e)s), et idéalement formée à l'éducation thérapeutique (ETP). La formation du patient et de sa famille débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant :

- La quantité de Met quotidienne sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée, selon la tolérance du patient
- Les apports protéiques naturels seront complétés par les mélanges d'AA (MAA)
- Les apports énergétiques seront ensuite complétés par des aliments pauvres en protéines (glucido-lipidiques) et des aliments hypoprotidiques.

Pour les patients dont la tolérance est très restreinte, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport en méthionine (**cf. Annexe 7** : classification des aliments). Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels seront les suivantes :

- Les aliments interdits (>2% en Met des protéines) : viandes, poissons, œufs, légumes secs, certains produits laitiers selon la tolérance (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons), fruits à coque ainsi que certains féculents et produits céréaliers
- Les aliments à contrôler (< 2% en Met des protéines) : fruits, légumes, pommes de terre. Ces aliments vont permettre de couvrir la tolérance en Met du patient. Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance. Certains laitages pauvres en protéines peuvent être introduits selon la tolérance.
- Les aliments à consommation libre : aliments hypoprotidiques, matières grasses autorisées, produits sucrés autorisés. Ces aliments vont permettre d'assurer des apports énergétiques suffisants pour permettre une croissance staturo-pondérale harmonieuse.

Pour les patients ayant une forme tardive, modérée ou partiellement sensible à la pyridoxine bénéficiant ainsi d'une tolérance protidique plus élevée, les consignes seront plus souples et des aliments à base de céréales (biscuits, riz, pain, pâtes et dérivés) dont l'apport en méthionine sera calculé pourront être ajoutés.

Chaque patient dispose de 2 types de régime :

- Un régime de croisière, qui est le régime habituel du patient : 100% de la tolérance en Met
- Un régime d'urgence (arrêt des apports en Met et maintien du MAA) qui est utilisé dans les situations à risque thrombotique comme les interventions chirurgicales ou au moment du diagnostic. Il n'y a pas d'indication au régime d'urgence dans les autres situations notamment les situations de fièvre ou d'infection.

Des exemples de régime sont donnés en **annexe 8**.

2.2.2. Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système des parts de Met :

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en Met, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part à 10 mg de Met correspond à un poids variable d'aliments selon leur contenu en Met (consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM en 2009).

La tolérance en Met du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 150 mg/jour de Met correspond à 15 parts de Met. Ces parts doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les repas de la journée. Des tables d'équivalences précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de Met sont données aux parents et/ou aux patients. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients. En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme les volumes moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées (1 part de Met = 60g de légumes variés, ½ part de Met = 1 portion de fruits ou compote).

Le calcul du régime peut également se faire en grammes de protéines naturelles, mais en théorie, le régime restreint en Met est préférable car la teneur en Met des différents aliments varie en fonction de leur teneur en protéines. Il existe cependant des données limitées sur la teneur en Met des aliments (Adam et al. 2013).

2.2.3. L'introduction du régime au dépistage néonatal ou lors du diagnostic

- La période néonatale après dépistage (cf **Annexe 8** : exemples de régime)

La mise en place du régime doit se faire après le test de sensibilité du patient à la pyridoxine. Afin de faire baisser le plus rapidement possible les taux d'Hcyt, un régime d'urgence sans méthionine comprenant un mélange d'acides aminés sans Met et des calories glucido-lipidiques est mis en place pendant 3 jours.

La réintroduction des protéines naturelles (parts de Met) se fait soit par une préparation pour nourrisson soit par du lait maternel. Les quantités de lait infantile ou de lait maternel sont augmentées progressivement tant que les taux d'Hcyt et de Met restent dans les objectifs définis ; le mélange d'AA sans Met est poursuivi.

Ce régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

N.B. : Si l'enfant était jusqu'à présent sous allaitement maternel exclusif, il peut être discuté de maintenir cet allaitement (c'est-à-dire sans arrêter temporairement les protéines naturelles comme décrit plus haut) en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés sans méthionine, sous réserve que ceux-ci soient bus correctement. Ceci correspond au régime de croisière de l'enfant. Le contenu en méthionine du lait maternel est estimé à 24 mg/100 ml (Souci, Fachmann, et Kraut 2015); le taux d'Hcyt baisse donc plus lentement, il faut entre 7 et 12 jours pour atteindre les valeurs cibles. (BIMDG : British Inherited Metabolic Disease Group: <https://bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=3>).

- Mise en place du régime au diagnostic (hors dépistage néonatal)

L'introduction d'un régime hypoprotidique est souvent difficile chez les patients diagnostiqués tardivement et il est préférable de le faire progressivement car il n'y a pas de risque de décompensation aiguë.

2.2.4. Poursuite du régime de l'enfance à l'âge adulte

Les modalités du régime restent les mêmes pendant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte. Vers 4 à 6 mois, les quantités de préparation pour nourrisson ou de lait maternel seront progressivement diminuées, pour permettre l'introduction des fruits et des légumes afin de ne pas dépasser la tolérance en méthionine du patient. Les matières grasses, les produits sucrés autorisés et les produits hypoprotidiques permettront de maintenir un apport énergétique satisfaisant. Les textures des repas évoluent progressivement : de liquide aux petits morceaux. Les parents sont formés au système de calcul des parts pondérales.

Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux patients afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que le patient puisse adhérer pleinement à son régime. Pour les patients hors dépistage néonatal, ayant déjà eu une alimentation normale auparavant, il faut tenter de les déshabituer des aliments interdits qu'ils ont déjà mangés.

Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance.

Les apports en Met restent contrôlés et les aliments naturels autorisés devront être pesés. Il s'agit essentiellement de légumes, pomme de terre et fruits. L'augmentation des apports de Met se fait de façon progressive, en fonction de la tolérance de chaque patient et des taux d'Hcyt. Les aliments tels que les produits laitiers ou les produits céréaliers ne pourront pas toujours être introduits.

Afin d'assurer une croissance optimale et un bon équilibre nutritionnel, la prise de mélange d'acides aminés sans Met sera maintenue pour que les apports protéiques totaux correspondent aux RNP pour l'âge. Elle doit être fractionnée, au moins en deux prises par jour. A l'âge adulte, la tolérance en Met n'augmente plus. Le patient doit être capable de pouvoir évaluer visuellement les apports en Met ou en protéines qu'il peut manger afin de faciliter son quotidien. Il est important de travailler sur l'autonomisation du patient vis-à-vis de son régime.

2.2.5. Grossesse et post-partum

Apports protéiques

Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les apports protéiques conseillés sont ceux de la population générale soit 0,83 g de protéine/kg/j. Chez une patiente enceinte avec déficit CBS, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés sans Met. L'EFSA 2017 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéines de + 9 g au 2^{ème} trimestre et de + 28 g au 3^{ème} trimestre de la grossesse dans la population générale. Pour le déficit CBS, l'adaptation des apports protéiques au fil de la grossesse se fera selon ces recommandations. Ces augmentations d'apports se répartiront entre des apports supplémentaires en protéines naturelles et des apports supplémentaires en mélange d'AA sans Met. L'augmentation des apports protéiques aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres peut dépasser ce qui est réalisable avec les aliments autorisés dans le régime habituel. Afin de ne pas bouleverser le régime et le vécu de ce régime, nous conseillons d'augmenter les apports en protéines sous une forme symboliquement neutre et facilement quantifiable : poudre de protéines, poudre de lait, substitut d'œuf. Dès la fin de la grossesse et de l'allaitement ces compléments seront arrêtés pour revenir au régime habituel d'avant grossesse.

Apports caloriques et vitamines / minéraux

Les apports énergétiques doivent être surveillés pour assurer une prise pondérale satisfaisante, en fonction de l'évolution de la grossesse et des recommandations. L'augmentation des apports énergétiques recommandée par l'ANSES au cours d'une grossesse classique son : + 70 Kcal au 1^{er} trimestre, + 260 Kcal au 2^{ème} trimestre, + 500 Kcal au 3^{ème} trimestre. Un apport suffisant en EPA/DHA est souhaitable pendant la grossesse (200 mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du EPA/DHA voire par une supplémentation spécifique. Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 8 premières semaines de grossesse et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'AA.

Un suivi biologique à visée nutritionnelle devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois.

Les nausées et vomissements de début de grossesse

La survenue des nausées et/ou vomissements (surtout pendant le premier trimestre) peut rendre la compliance au régime difficile. Les conseils pouvant être donnés sont : fractionnement de l'alimentation, prise de suppléments caloriques sans protéine, prise d'antiémétiques. Si malgré ces mesures, l'équilibre métabolique n'est pas obtenu, une hospitalisation sera envisagée pour nutrition entérale.

L'allaitement

Le déficit en CBS n'est pas une contre-indication à l'allaitement maternel. Pendant la lactation, dans la population générale, les besoins quotidiens en protéines augmentent de + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois. L'apport énergétique quotidien doit également être suffisant (+ 500 Kcal en moyenne). Le post-partum immédiat est cependant une circonstance catabolisante, non compensée par une lactation encore balbutiante, ainsi qu'une période à fort risque thrombotique.

Nous conseillons donc dès la reprise alimentaire post accouchement de reprendre les apports en protéines d'avant grossesse. Au cours des semaines suivantes, il s'agira d'adapter les

25

apports alimentaires en protéines et en mélange d'AA sans Met, en suivant l'évolution des taux d'Hcyt, selon les mêmes modalités que pendant la grossesse. La surveillance biologique nutritionnelle sera poursuivie sur un rythme au minimum trimestriel.

L'accouchement et le postpartum : cf **Partie 4** (paragraphe 3.4 et 3.5) et **Annexe 14** : exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement.

2.2.6. Maladies intercurrentes, chirurgie et anesthésie

Prise en charge de maladies intercurrentes

Pendant toute maladie intercurrente, il n'est pas justifié d'avoir recours au régime d'urgence. Les patients doivent continuer leurs traitements réguliers (tels que la pyridoxine, la bétaïne, le mélange d'AA sans méthionine et un apport calorique adéquat). La thrombose veineuse est la principale préoccupation aiguë et le risque de celle-ci doit être minimisé en évitant la déshydratation ou l'immobilisation. Si malgré les thérapeutiques, les vomissements restent incoercibles, une hospitalisation pourra être envisagée pour observation et recours à une perfusion glucidique ou glucido-lipidique. Une augmentation de l'Hcyt pendant les maladies intercurrentes est à prévoir en raison du catabolisme, mais ne devrait pas être un problème pour les affections de courtes durées. En cas d'infection prolongée, un contrôle d'Hcyt est recommandé avec une adaptation du régime si nécessaire.

Prise en charge de la chirurgie et de l'anesthésie

La chirurgie et l'anesthésie posent un risque supplémentaire de thrombose en cas de déficit en CBS. Le contrôle biochimique et la gestion du régime doivent être optimisés en pré opératoire avec mise en place d'un régime d'urgence. La chirurgie doit être encadrée avec une hospitalisation et perfusion. (Cf. **Annexe 10** – Exemple de protocole d'urgence). En cas de chirurgie urgente, les mêmes mesures doivent être appliquées, avec un contact rapide auprès du centre de référence ou de compétence du patient, mais sans retarder la prise en charge chirurgicale. Faire un dosage de l'Hcyt de principe, sans attendre les résultats.

Régime alimentaire d'urgence en pré-opératoire et dans les situations à haut risque de thrombose :

L'objectif est de faire baisser rapidement le taux de Hcyt (en visant au minimum une concentration < 50 µmol/l) avec :

- Suppression des apports en Met (régime d'urgence)
- Maintien d'un apport énergétique approprié pour freiner le catabolisme protéidique endogène : 60% des calories sous forme de glucides et 40% sous forme de lipides pour l'enfant et l'adulte ; 55% de glucides et 45% de lipides pour le nourrisson
- Poursuite du mélange d'AA

Le régime d'urgence est administré per os ou en nutrition entérale continue.

En cas d'intolérance digestive ou de refus de la nutrition entérale par le patient, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les électrolytes, les minéraux et vitamines) remplacera la nutrition entérale. Le mélange d'AA sans Met devra être poursuivi per os.

2.2.7. Evaluation alimentaire et suivi diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement staturo-pondéral adéquat et un équilibre métabolique optimal, mais aussi une vie sociale et scolaire adaptées. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme et la prise en charge des éventuelles complications dès leur apparition.

A chaque consultation, les apports alimentaires seront évalués, afin de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectif :

- De réadapter régulièrement les apports en Met et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et son développement, ou couverture besoins nutritionnels
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime :
 - Par une évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire
 - Par le suivi des paramètres anthropométriques (courbe de croissance pour les enfants) qui sont primordiaux et permettront d'adapter l'apport énergétique
 - En repérant tout risque de dénutrition, en s'assurant du respect de la prescription médicale pour les apports en protéines naturelles (parts de Met), en protéines totales (MAA sans Met), en énergie et en VMOE
 - En éduquant le patient à la prévention des maladies cardiovasculaires (choix judicieux des matières grasses...)
 - En répondant aux questions pratiques concernant le régime : informer sur les nouveaux aliments hypoprotidiques du commerce, conseiller des recettes, adapter des menus, échanger diverses astuces, préparer l'organisation pratique des repas à la cantine, de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger...
 - En repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, alimentation sélective, néophobie...
 - En discutant du déroulement du régime au domicile, de son impact sur la vie familiale et de l'équilibre métabolique
 - En renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés...
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'ETP (si ce n'est pas déjà le cas) pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines naturelles et en MAA sera revue et on pourra réadapter en conséquence le régime. Entre les consultations, des adaptations diététiques sont souvent nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Elles peuvent être faites par téléphone ou email. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

3. E.T.P.

La formation des aidants et l'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont inscrites dans le Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR III, section « Améliorer le parcours de soin », axe 7, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf)

Face à la complexité du parcours de soins des maladies rares, ces actions d'information, d'accompagnement et de soutien doivent s'apparenter à une philosophie de santé, une posture centrée sur la personne malade, ses besoins, ses attentes, son environnement et ses projets de vie. La co-construction de programmes ETP est un travail complexe, qui implique la convergence de compétences spécifiques, notamment celles de tous les professionnels de l'éducation à la santé.

Comme pour toutes MHM à nutrithérapie hypoprotidique, le traitement principal des déficits en CBS NS transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin, pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement. Celui-ci requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts de régime susceptibles d'entraîner un déséquilibre des concentrations d'Hcyt. Il constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social du patient et de sa famille.

L'éducation et la formation sont réalisées initialement auprès de l'entourage familial proche, des aidants familiaux, puis du patient lui-même, dès que son âge le permet ; ce sont des éléments indissociables de son parcours de soins, avec des moments- clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie.

Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents dans un premier temps, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant, puis très progressivement le patient, par l'acquisition de compétences d'auto-soins et de compétences d'adaptations.

Il associe information, prévention et apprentissages en proposant diverses activités sur les principales thématiques suivantes :

- Les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines et leur rôle
- Les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports en Met pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens en Met, le rôle du mélange d'acides aminés et celui des aliments hypoprotidiques, la gestion de différents régimes...
- L'intérêt et les modalités de prise du traitement médicamenteux
- Les principes du régime d'urgence pour les interventions chirurgicales
- Les complications potentielles de la maladie
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
- L'insertion scolaire puis professionnelle

- L'accompagnement actif pour la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes
- L'aspect génétique et planification d'une future grossesse
- La contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints
- La nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes
- L'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, Tous à l'école...)
- Les aspects sociaux et droits des patients et des familles
- L'information sur les associations de patients.

4. La transition

La transition d'un jeune patient, du suivi pédiatrique au suivi adulte, devrait commencer vers l'âge de 12 ans pour préparer l'adolescent (et sa famille) en travaillant son autonomie et sa confiance en soi, afin qu'il soit apte à repérer et gérer les situations à risque de décompensation. Il faudra aussi s'assurer de la formation aux situations d'urgence des aidants familiaux (conjoints ...) même si le patient est autonome. Des consultations de transition (consultation conjointe avec pédiatre, médecin adulte, diététicien(ne)s, psychologue...) pourront être planifiées.

Le changement d'équipe vers des spécialistes adultes doit être préparé : maintien d'un suivi médical et diététique spécialisé. Cependant, les équipes adultes spécialisées sont plus rares, ce qui impose parfois au patient des changements de structure hospitalière (pour le suivi et pour la prise en charge des complications).

Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M (Chabrol et al. 2018).

5. Suivi médical

5.1. Objectifs et modalités générales

Les objectifs du suivi sont :

- I) de confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement
- II) de maintenir un équilibre métabolique biologique le plus correct possible afin d'éviter l'apparition de complications supplémentaires
- III) de dépister les complications éventuelles et les prendre en charge
- IV) de maintenir un état nutritionnel correct et une croissance staturopondérale normale,
- V) de veiller à la bonne tolérance et observance thérapeutique.

Les personnels impliqués sont :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en **annexe 15**)
- Médecin ou pédiatre traitants
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Neurologue, psychiatre, interniste, cardiologue, ophtalmologue, médecin de médecine physique et réadaptation, généticien. Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire.
- Infirmier, psychologue, neuropsychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Pharmacien
- Biologiste
- Radiologue

Le suivi par une équipe métabolique pluridisciplinaire est à vie. La fréquence des visites (en consultation et en hospitalisation) avec suivi clinique, biochimique et nutritionnel dépend de l'âge, de la sévérité et de l'(in)stabilité métabolique du patient.

Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois. Pendant l'enfance une consultation au moins semestrielle. Pour l'adulte au moins une consultation annuelle.

Tableau 1 | Modalités et fréquence des suivis

Domaine	Tests	Fréquence
Anthropométrie	Taille et poids	À chaque consultation
Diététique	Analyse des apports alimentaires	À chaque consultation en cas de traitement diététique
Contrôle biochimique et métabolique	Hcyt, AA plasma	Voir texte ci-dessous
Nutritionnel	Vitamine B ₁₂ , folate	Au moins une fois par an
	Numération sanguine, albumine, AA plasma, ferritine, zinc, cuivre, sélénium, 25-hydroxyvitamine D Calcium, phosphore	Au moins une fois par an en cas de traitement diététique
Neurodéveloppemental/neurologique	Examen clinique IRM/EEG	Une fois par an Uniquement en cas de nouveaux symptômes neurologiques
Ophthalmologique	Examen oculaire	Au moins une fois par an
Neuropsychologique	QI	Aux âges clés pendant l'enfance
Psychologique	Psychologie clinique ou évaluation psychiatrique	Selon les besoins
Densité osseuse	DEXA	Tous les 5 ans à partir de 10 ans sauf indication clinique contraire
Cardiovasculaire	(exploration d'une anomalie lipidique = cholestérol total + triglycérides + HDLc dosés + calcul du LDLc), examen des facteurs de risque cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance, une fois par an à l'âge adulte

5.2. Le suivi biologique

Le suivi biologique du déficit en CBS repose essentiellement sur le dosage de l'Hcyt et des acides aminés plasmatiques. Un bilan nutritionnel régulier sera également nécessaire en cas de régime hypoprotidique.

5.2.1. Le dosage de l'Hcyt

Le dosage de Hcyt est essentiel dans la surveillance du patient CBS. L'objectif idéal serait de normaliser la concentration d'Hcyt. Dans la pratique, cela n'est pas toujours possible ; le but du traitement est donc d'optimiser le taux d'Hcyt pour chaque patient. Pour les patients sensibles à la pyridoxine, la normalisation des taux d'Hcyt devra être recherchée et sera généralement atteinte. Pour les patients dont la sensibilité à la vitamine B6 est partielle, une concentration de 50 µmol/L sera une valeur cible mais qui pourra être difficile à atteindre pour certains. Pour les patients non sensibles à la vitamine B6, il pourra être difficile d'atteindre des concentrations d'Hcyt inférieures à 100 µmol/L qui reste un objectif à ne pas dépasser. Les données irlandaises historiques (Yap et Naughten 1998) (Yap, Rushe, et al. 2001b) suggèrent que pour des concentrations d'Hcyt inférieures à 120 µmol/L, le risque de survenue d'accidents thromboemboliques n'est pas supérieur à celui de la population générale.

Chez les patients sensibles à la pyridoxine, en cas de « résistance » secondaire à la pyridoxine, il faudra rechercher une carence acquise en folates ou vitamine B12.

A noter que le dosage d'Hcyt n'est plus remboursé en dehors des centres hospitaliers.

5.2.2. Le dosage des acides aminés plasmatiques

Le dosage des acides aminés plasmatiques permet de contrôler les valeurs de :

- Met : Chez les patients traités par bétaïne, il convient d'être particulièrement attentif et de veiller à ce que celle-ci reste < 900 µmol/L (cf Partie 2-chap 1.5)
- Cystine qui doit être normalisée sous traitement car de faibles concentrations de cystine peuvent contribuer à la pathogenèse. Il est à noter qu'une mauvaise conservation pré-analytique des échantillons de sang ou un délai d'acheminement trop long peut entraîner une diminution artéfactuelle du taux de cystine (Hargreaves, Lee, et Briddon 2002)
- AAE pour les patients sous régime afin de pouvoir ajuster les apports en protéines naturelles et/ou en équivalents protéiques par le mélange d'AA. Des carences peuvent entraîner un catabolisme des protéines musculaires avec pour conséquence une augmentation du taux d'Hcyt.

A noter que les dosages (semi-quantitatifs) de l'homocystine libre plasmatique et urinaire ne sont pas assez sensibles et ne sont pas recommandés pour la surveillance des patients CBS (Moat et al. 1999).

5.3. Fréquence et modalités du suivi biologique

5.3.1. Contrôle métabolique

L'Hcyt, les AA plasmatiques, doivent être dosés régulièrement chez tous les patients souffrant d'un déficit en CBS. La vitamine B12 et les folates sériques doivent être contrôlés de manière annuelle. Chez les patients sensibles à la pyridoxine, l'Hcyt et les AA seront dosés au moins tous les 6 à 12 mois. Chez les patients non sensibles (NS) nécessitant un régime hypoprotidique, cette surveillance doit être plus fréquente, en particulier dans les conditions suivantes :

- Pour les enfants, avec un contrôle qui pourra être mensuel. Si l'Hcyt pouvait être surveillée dans le cadre de buvards envoyés depuis le domicile, il serait raisonnable de demander des échantillons chaque semaine pendant la petite enfance (comme dans la PCU), mais cette technique n'est pas encore largement disponible.
- Au moment du diagnostic (y compris dépistage néonatal).
- Avant tout geste médical pouvant entraîner une augmentation de l'Hcyt et des complications thrombotiques (anesthésie, chirurgie...), de façon à obtenir un taux optimisé avant l'intervention. Le taux d'Hcyt sera également surveillé au décours de ce geste.
- Déséquilibre métabolique avec des concentrations d'Hcyt inhabituellement supérieures à la situation d'équilibre.
- Cas particulier de la femme enceinte avec un contrôle mensuel (cf partie 4).

5.3.2. Bilan nutritionnel

Pour les patients sous régime contrôlé ou restreint en protéines, un bilan nutritionnel complet au minimum annuel est recommandé, à adapter selon l'état nutritionnel du patient, l'observance du régime, et la croissance.

Dans le suivi de grossesse le bilan nutritionnel sera réalisé au minimum tous les 3 mois.

Ce bilan devrait comprendre au minimum :

- Hcyt, dosage des AA plasmatiques (et plus fréquemment dans les cas particuliers cités ci-dessus, mensuel pendant la grossesse)
- Vitamine B12, folates sériques
- NFS plaquettes, albumine, ferritine
- Calcémie, phosphorémie, 25OH vitamine D
- Zinc, sélénium

Des suppléments doivent être administrés si des carences nutritionnelles sont identifiées. En cas de carence en vitamine B12 ou folates, une supplémentation per os est indiquée.

5.4. Suivi des complications et prise en charge

Les principales complications d'un déficit en CBS peuvent être classées en quatre groupes : ophtalmologiques, squelettiques, neurologiques et cardiovasculaires. Les complications sont souvent irréversibles mais l'objectif du traitement est d'éviter leur survenue et l'apparition de complications supplémentaires.

5.4.1. Complications et interventions ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques d'un déficit en CBS sont fréquentes et comprennent la myopie, la luxation ou ectopie du cristallin et les complications associées (glaucome, décollement de la rétine).

La luxation du cristallin (ou subluxation) est le signe clinique le plus constant du déficit en CBS et de nombreux cas ont été diagnostiqués sur ce point d'appel (Mudd AJHG 1985). La luxation du cristallin est extrêmement rare au cours des deux premières années de la vie mais, sans traitement, 85% des non-répondeurs à la pyridoxine ont un cristallin luxé avant l'âge de 12 ans. La luxation du cristallin survient également chez de nombreux patients sensibles à la pyridoxine, y compris les adultes non traités. Un diagnostic précoce et un traitement à vie avec un bon contrôle biochimique permettent de prévenir cette complication.

La perturbation des fibres de la zonule entraîne également une courbure accrue du cristallin et donc une myopie et un astigmatisme lenticulaires. En plus de l'astigmatisme myope, la luxation du cristallin peut entraîner un décollement de rétine, un strabisme, une cataracte. Une luxation du cristallin antérieure peut provoquer un glaucome aigu par bloc pupillaire (Mudd et al. 1995). Un mauvais équilibre métabolique peut être associé à la progression des complications oculaires, même chez l'adulte. Le rétablissement du contrôle biochimique peut stopper la progression de ces complications. Une évaluation régulière par un ophtalmologue est recommandée.

Il peut y avoir des indications de chirurgie ophtalmologique. En cas de doute, il ne faudra pas hésiter à adresser le patient à un ophtalmologue ayant l'expérience de cette pathologie. En cas de chirurgie, appliquer les précautions décrites dans la partie 2 (paragraphe 2.2.6) et en annexe 10.

5.4.2. Complications et interventions ostéo-articulaires

Les complications ostéo-articulaires liées à un déficit en CBS sont fréquentes et comprennent une ostéoporose prématurée, possiblement fracturaire et des complications orthopédiques secondaires aux anomalies squelettiques.

Les complications orthopédiques peuvent être : *genu valgum*, *pectus excavatum* ou *carinatum*, cypho-scoliose. Un diagnostic précoce et un traitement à vie avec un bon contrôle biochimique permettent le plus souvent de prévenir les complications squelettiques (Yap et Naughten 1998) (Lim et Lee 2013).

L'ostéoporose, en particulier de la colonne vertébrale, est l'anomalie squelettique la plus fréquente. Un mauvais équilibre métabolique peut être associé à la progression de ces complications dont il faudra confier la prise en charge à une équipe d'orthopédie.

L'ostéodensitométrie doit être effectuée systématiquement tous les 5 ans à partir de l'âge de 10 ans, à moins qu'il n'y ait une indication clinique de le faire plus tôt (par exemple, en cas de fractures récurrentes). Chez les patients présentant une densité minérale osseuse réduite, il est particulièrement important de vérifier le statut en vitamine D et l'apport en calcium alimentaire et d'encourager l'exercice physique. En cas d'ostéoporose confirmée, celle-ci doit être prise en charge par un spécialiste.

5.4.3. Complications cardiovasculaires

Les complications vasculaires sont fréquentes en cas de déficit en CBS non traité ou mal contrôlé et comprennent la thrombose veineuse et la thrombose artérielle. La thrombose veineuse est la plus fréquente. Dans la plus grande série publiée de patients **non traités**, 50% des complications vasculaires étaient des thromboses veineuses profondes (dont un quart étaient associées à une embolie pulmonaire) ; les accidents vasculaires cérébraux (y compris la thrombophlébite cérébrale) représentaient 32% des complications vasculaires, les thromboses artérielles périphériques 11% et les infarctus du myocarde seulement 4% (Mudd AJHG 1985).

Il a été suggéré que le risque de thrombose dans le déficit en CBS dépend largement du fait que les patients présentent ou non la mutation du facteur V Leiden (Mandel et al. 1996), mais cela n'a pas été confirmé par des études ultérieures (Kluijtmans et al. 1998) (Yap et al. 1999) (Gaustadnes et al. 2002). Néanmoins, un bilan de thrombophilie complet semble indiqué en cas de thrombose chez les patients avec déficit en CBS.

Chez les patients atteints d'un déficit en CBS, la diminution de l'Hcyt plasmatique est le facteur le plus important pour réduire le risque de maladie thromboembolique (Yap 2003) (Wilcken et Wilcken 1997). Une thromboprophylaxie doit être utilisée s'il existe d'autres facteurs de risque de thrombose, tels que l'immobilité due à une intervention chirurgicale ou à un voyage prolongé y compris à l'âge pédiatrique. La déshydratation et l'infection augmentent le risque de thrombose veineuse, en particulier chez les enfants, en augmentant la viscosité du sang (Karaca et al. 2014). Il est donc important de veiller à ce que les patients atteints d'un déficit en CBS soient correctement hydratés notamment lors des anesthésies générales et des infections intercurrentes de la petite enfance type gastro-entérites aiguës.

Un traitement antiagrégant antiplaquettaire peut être indiqué chez des patients ayant déjà eu un accident vasculaire ou discuté en prévention primaire chez les patients mal contrôlés, à discuter avec un spécialiste de l'hémostase.

En cas d'accident thrombotique, la prise en charge thérapeutique doit suivre les recommandations habituelles pour les accidents artériels (Schünemann et al. 2018b) (Powers

et al. 2019) et pour l'anticoagulation en cas d'accident veineux (Monagle et al. 2018) (Monagle et Newall 2018) (Ortel et al. 2020).

5.4.4. Complications neurologiques

Le pronostic cognitif dépend principalement de la sensibilité à la pyridoxine. Les patients répondant à la pyridoxine ont un QI total significativement plus élevé que les patients ne répondant pas à la pyridoxine (Mudd et al. AJHG 1985) (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010). Les patients sensibles à la pyridoxine diagnostiqués à l'âge adulte ont généralement un QI normal mais présentent parfois des troubles anxio-dépressifs.

Les patients dépistés et traités depuis la naissance ont un meilleur pronostic. Aucune complication n'a été observée chez 15 de ces patients irlandais, âgés de moins de 25 ans, dont l'homocystine libre médiane a été maintenue en dessous de 11 $\mu\text{mol/L}$, correspondant approximativement à une Hcyt $<100 \mu\text{mol/L}$ (Yap et Naughten 1998) avec QI total normal chez les patients traités et compliants (Yap, Rushe, et al. 2001a). Des résultats similaires ont été rapportés chez 11 patients de Manchester, âgés de 25 ans maximum, ne répondant pas à la pyridoxine et traités précocement (Walter et al. 1998), avec un QI total allant de 84 à 117 (médiane : 100). Les résultats pour les patients ne répondant pas à la pyridoxine, diagnostiqués cliniquement (et donc plus tard), sont moins bons avec un QI médian de 58 (n=2).

Chez les patients non traités, des convulsions et des mouvements anormaux ont été rapportés. Il n'existe pas de preuves étayant une surveillance EEG de routine en l'absence de symptômes.

Des manifestations psychiatriques sont possibles, à type de troubles du comportement, troubles du spectre autistique chez l'enfant. Chez l'adulte, les troubles anxio-dépressifs sont fréquents et des psychoses ont été décrites (Hidalgo Mazzei et al. 2014).

5.5. Prise en charge péri-opératoire : chirurgie et anesthésie

La chirurgie et l'anesthésie représentent un risque majeur de thrombose dans le cas d'un déficit en CBS. De nombreux patients sont d'ailleurs diagnostiqués à l'occasion d'une complication post-opératoire (Mudd AJHG 1985).

Afin d'éviter ces complications, le contrôle biochimique et la prise en charge diététique doivent être optimisés avant toute anesthésie et chirurgie. En pratique, un régime d'urgence per os pendant 8 à 10 jours avant la chirurgie, avec contrôle du taux d'Hcyt juste avant l'anesthésie est recommandé. La chirurgie doit être encadrée par une perfusion intraveineuse pour une hydratation d'au moins 2 à 2,5 L/m²/j. Ces recommandations sont détaillées en **annexe 10**.

Les mesures anti-thrombotiques standards (contention veineuse et/ou mobilisation précoce) doivent être respectées après l'intervention chirurgicale (Asghar et Ali 2012). Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est recommandée en cas d'immobilisation prolongée y compris à l'âge pédiatrique. Une consultation avec un hématologue spécialiste de l'hémostase avant l'intervention doit être envisagée.

Le protoxyde d'azote (Meopa®) inactive le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, inhibant ainsi la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Le protoxyde d'azote doit donc être évité chez les patients présentant un déficit en CBS (Morris et al. 2017).

6. Qualité de vie et problématiques psychosociales

Les patients sensibles à la pyridoxine (S) ont une qualité de vie, une scolarité et une vie professionnelle comparable à la population générale. Les considérations suivantes concernent les patients non sensibles.

6.1. La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales

Le centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme doit informer les familles de leurs droits et les orienter vers les structures d'aides appropriées.

La scolarisation des enfants atteints de déficit CBS est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans l'école ou l'établissement du second degré de son quartier, qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH). En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens. Une prise en charge rééducative peut être nécessaire (orthophoniste, psychomotricien(ne), psychologue), en ambulatoire pour les enfants scolarisés en milieu ordinaire, et nécessite un lien avec l'établissement scolaire.

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent le plus souvent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

L'enfant atteint de déficit CBS devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). En pratique, l'accès aux vacances est rendu difficile par la gestion du régime complexe. Des séjours scolaires ou para-scolaires (colonie, classes vertes...) peuvent être envisagés avec une bonne anticipation et préparation par la famille, l'équipe scolaire et l'équipe soignante.

Adultes, les patients atteints de déficit CBS avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la

lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

6.2. Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients atteints de déficit CBS bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17ème maladie).

Le protocole de soins pourra être rempli par le spécialiste hospitalier. A partir de 16 ans, ce protocole pourra également être rédigé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS (cf **Annexe 11**).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transport pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

6.3. Accompagnement psychologique

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique et de son retentissement sur le développement, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par un psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

6.4. Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

6.5. Voyages

Dans le déficit en CBS et contrairement à d'autres maladies héréditaires du métabolisme, il n'y a pas de risque de décompensation métabolique aiguë. Les patients atteints de déficit CBS peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions.

- Le patient emporte tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, produits hypoprotidiques).
- La pharmacie / l'AGEPS doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour avec une marge de sécurité.
- L'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, et à bord de l'avion (à placer en bagage cabine).
- Les aliments locaux dont la teneur en protéines n'est pas connue ne doivent pas être consommés.

Pour les séjours supérieurs à 30 jours, le patient doit anticiper de plusieurs semaines son départ en vacances. Pour obtenir la délivrance des médicaments et produits spéciaux relatifs à la durée de son voyage, il doit obtenir l'accord préalable de l'assurance maladie.

Partie 3 : DEPISTAGE

1. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal du déficit en CBS n'existe pas encore en France. En février 2020, la HAS a préconisé l'extension du dépistage néonatal en population générale à sept maladies métaboliques dont l'homocystinurie par déficit en CBS. Cette maladie va donc être prochainement dépistée en France à titre systématique (https://www.hassante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister) comme elle l'est dans de nombreux pays (Keller et al. 2019). En effet, le bénéfice du dépistage du déficit en CBS en terme de réduction de la morbidité a été démontré (Huemer et al. 2015) et le devenir des adultes dépistés est bien meilleur après dépistage néonatal (Yamada et al. 2020) (Bessey et al. 2020). Enfin une étude anglaise a démontré le bénéfice économique du dépistage néonatal de l'homocystinurie par déficit en CBS (Bessey et al. 2020). Le dépistage reposera sur le dosage de la méthionine (Met) et du rapport méthionine/phénylalanine (Met/Phé) par spectrométrie de masse en tandem à partir d'un prélèvement de sang séché sur buvard réalisé entre 48 et 72 heures de vie. Ces paramètres vont permettre d'établir la première étape du dépistage. Le dosage de l'Hcyt sur sang séché (buvard) sera réalisé en test de seconde intention si les seuils de la première étape sont atteints. Les nouveau-nés seront déclarés positifs si ce second paramètre est supérieur au seuil (**Annexe 12** : Arbre décisionnel du dépistage).

Il est admis dans la littérature qu'un certain nombre de formes modérées, sensibles à la pyridoxine échapperont au dépistage néonatal par cette méthode (Naughten, Yap, et Mayne 1998). Dans l'étude de Mudd (Mudd 2011), il n'y a que 13% des patients dépistés en période néonatale qui étaient sensibles à la pyridoxine, alors que ce pourcentage était de 43% dans la population des patients diagnostiqués cliniquement. Il est donc probable qu'un certain nombre de patients avec des formes modérées sont des faux négatifs du dépistage néonatal. L'algorithme de dépistage de l'homocystinurie par déficit en CBS ainsi que l'algorithme de prise en charge après dépistage néonatal positif se trouvent en **annexes 12 et 13**.

2. La prise en charge après dépistage néonatal

Une fois le nouveau-né déclaré positif, il doit être référé au centre de prise en charge clinique. La prise en charge initiale devra comprendre, outre l'explication de la pathologie aux parents, la réalisation d'examen de confirmation du diagnostic (bilan hépatique, créatininémie, acides aminés et Hcyt plasmatiques, folates et vitamine B12 sériques) ainsi qu'une analyse de la situation clinique de l'enfant. Les diagnostics différentiels seront principalement les pathologies hépatiques et l'insuffisance rénale qui sont respectivement responsables d'hyperméthioninémie et d'hyperhomocystéinémie, d'exceptionnels déficits en Méthionine adenosyltransferase (MAT I/III) et Adénosine Kinase (ADK) peuvent entraîner des hyperméthioninémies importantes, parfois accompagnées d'hyperhomocystéinémie modérée. Une fois le diagnostic de déficit CBS confirmé, la prise en charge comprendra la réalisation d'un test de sensibilité à la pyridoxine (Cf. **Annexe 12**) qui guidera la prise en charge

ultérieure (Kim et Rosenberg 1974). Le traitement sera mis en place en fonction des résultats de ce test et de l'évolution des paramètres biologiques sous traitement. Certains patients pourront être traités uniquement par vitamine B6, d'autres par régime pauvre en méthionine seul et d'autres par un traitement combiné (régime + traitement médicamenteux +/- vitamine B6). Enfin, une analyse génétique sera réalisée afin de confirmer le déficit en CBS et de corrélérer les variants mis en évidence à la sensibilité à la vitamine B6 (Kluijtmans et al. 1999) (Hu et al. 1993).

3. Test de charge en vitamine B6

Le test de charge en vitamine B6 qui devra être réalisé avant toute prise en charge diététique. Ce test sera réalisé sur une durée de 14 jours. Un traitement par pyridoxine (100 mg 1x par jour) auquel sera associé de l'acide folique (5 mg 1x par jour) sera prescrit. Une analyse de l'homocystéine totale plasmatique, de la vitamine B12 et des folates ainsi que des acides aminés plasmatiques sera réalisée avant le test et une supplémentation en vitamine B12 sera administrée en cas de déficit. Un dosage de l'homocystéine totale et des acides aminés plasmatiques sera contrôlé au bout des 14 jours. Le traitement sera poursuivi jusqu'à obtention des résultats de J14. Trois situations peuvent alors se présenter :

- Homocystéine totale plasmatique < 50 µmol/L : sensibilité (S) à la pyridoxine ; celle-ci sera alors poursuivie sans adjonction de régime (Morris et al. 2017).
- Homocystéine totale plasmatique diminuée de plus de 20% mais > 50 µmol/L (PS) : sensibilité partielle : la pyridoxine sera alors poursuivie, mais adjonction d'un régime pauvre en méthionine (Morris et al. 2017).
- Homocystéine totale plasmatique non modifiée (diminution de moins de 20%) : forme non sensible à la pyridoxine (NS) et un traitement diététique sera alors prescrit (S. Adam et al. 2013).

4. Mise en place du régime pauvre en méthionine

Si le régime pauvre en méthionine est indiqué, il devra être mis en place par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens spécialisés), et qui pourront fournir aux parents l'éducation thérapeutique nécessaire à la réalisation de ce type de régime à domicile. Cette formation débute au cours de la prise en charge initiale et se poursuit au fil des consultations. Afin de faire baisser le plus rapidement possible les taux de méthionine et d'homocystéine totale, un régime sans méthionine comprenant un mélange d'acides aminés sans méthionine (régime d'urgence) est mis en place pendant les trois premiers jours après le résultat du test de sensibilité à la pyridoxine. La réintroduction des protéines naturelles (parts de méthionine) se fera soit par une préparation pour nourrisson soit par du lait maternel (Cf Partie 2-chapitre 2.2.5 et **Annexe 8** : Exemples de régime).

L'allaitement maternel qui représente la nutrition la plus physiologique pour le nouveau-né et le nourrisson pourra être proposé, même s'il n'y a pas de publication à ce jour sur la pratique de l'allaitement maternel dans l'homocystinurie par déficit en CBS. Néanmoins, l'allaitement maternel est réalisé dans d'autres maladies héréditaires du métabolisme qui peuvent servir de modèle pour les nouveau-nés atteints d'homocystinurie (MacDonald et al. 2006), comme par exemple la phénylcétonurie. Le contenu en méthionine du lait maternel est estimé à **24**

40

mg/100ml (Souci, Fachmann, et Kraut 2015). L'allaitement sera fait en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés sans Met. Si besoin, un complément par lait infantile peut être donné, au prorata de la tolérance en méthionine de l'enfant.

Si la maman ne souhaite pas allaiter son enfant, alors une préparation sera réalisée contenant du lait infantile et le mélange d'acides aminés sans méthionine.

Ce régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

Les apports en méthionine seront déterminés en fonction de l'âge et de la tolérance du patient ce qui doit permettre de maintenir le taux d'homocystéine en dessous de 100 $\mu\text{mol/L}$, idéalement < 50 $\mu\text{mol/L}$.

Les principes du régime limité en méthionine sont détaillés dans la partie 2.

5. Traitement médicamenteux

La couverture des RNP en vitamines, minéraux et oligoéléments sera en général fournie par les mélanges d'AA et leur statut devra être contrôlé au moins une fois par an. Une attention particulière sera portée aux vitamines B9 et B12 qui sont directement impliquées dans le fonctionnement du cycle homocystéine-méthionine.

Un traitement par bétaïne (100-150 mg/kg/j en deux prises) pourra être prescrit aux enfants chez qui le régime hypoprotidique ne permettra pas d'obtenir une baisse suffisante de l'homocystéine plasmatique (Benevenga 1984) (Montero Brens et al. 1993) (Wilcken, Dudman, et Tyrrell 1985). Le traitement par bétaïne sera si besoin introduit après diminution des concentrations de Met plasmatiques (quelques semaines de régime hypoprotidique seul). Le contrôle biologique du traitement (homocystéine et acides aminés plasmatiques) sera réalisé initialement tous les 15 jours, puis tous les mois quand les taux seront bien stabilisés.

Un suivi à partir d'un prélèvement sur papier buvard pourra également être envisagé.

Une supplémentation en cystéine (bénéfice non démontré) pourra être prescrite si les taux de cystéine sont inférieurs aux valeurs normales. La supplémentation pourra débuter à une posologie de 125 mg x 4 par jour puis sera adaptée aux différents contrôles métaboliques (Adam et al. 2013).

Partie 4 : FERTILITE, CONTRACEPTION ET GROSSESSE EN CAS DE DEFICIT EN CBS

1. Fertilité

La question de la fertilité chez les patientes atteintes de déficit en CBS reste débattue. Des données expérimentales murines suggèrent que la CBS est impliquée dans le cycle hormonal oestrogénique et la différenciation ovocytaire (Guzmán et al. 2006) (Nuño-Ayala et al. 2010). Des cas cliniques ou de petites séries de patientes (Levy et al. 2002) (Vilaseca et al. 2004) (Langendonk et al. 2012) rapportent des cas d'infertilité. Il reste donc difficile à ce jour de conclure formellement sur les liens entre déficit en CBS et fertilité.

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de fausses-couches est aussi source de débat (Owen et al. 1997) (Raziel et al. 2001) (Dai et al. 2021). Doser l'homocystéine totale en cas de fausses couches à répétition est une proposition de grade C selon le collège national des gynécologues en cas de fausses couches en 2016 (Huchon et al. 2016). Dans le cadre des patientes avec un déficit en CBS bien contrôlées, les données sont rares. Il est d'ailleurs difficile de « chiffrer » les fausses couches spontanées précoces car elles ne sont pas toujours reconnues ou rapportées.

2. Contraception

La prise en charge est différente selon la sensibilité ou non des patientes à la B6. Les patientes B6 sensibles (S et TS) suivent les recommandations de la population générale sans risque particulier de complications.

Chez les patientes NS ou PS, les contraceptifs à base d'oestrogènes (y compris les pilules dites du lendemain) sont contre-indiqués en raison du risque accru de thrombose. Les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : progestatifs par voie orale ou sous cutanée (implant), dispositif intra utérin au cuivre ou au lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux.

Chez les patientes ayant un traitement anticoagulant au long cours par AVK et en raison de son risque de tératogénicité, celui-ci doit être relayé par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses curatives en cas de désir de grossesse. On préférera une HBPM en dose quotidienne unique pour des questions de confort de la patiente.

3. Grossesse

3.1. Généralités

Pour les patients sensibles à la pyridoxine, celle-ci doit être poursuivie durant toute la grossesse. Il n'y a pas de toxicité fœtale de la pyridoxine. Sous réserve de dosages réguliers d'Hcyt dans la cible, ces patientes suivent alors les recommandations applicables en population générale.

Les recommandations ci-dessous s'appliquent aux patientes ayant un déficit en CBS NS ou PS (Hart et al. 2021).

Les patientes ainsi que leur entourage doivent être informés dès la puberté des risques de thrombose chez les femmes déficientes en CBS en pré et/ou post-partum. Ainsi, une grossesse se prépare et le feu vert ne peut être donné qu'après certitude d'un bon équilibre métabolique et nutritionnel pré-conceptionnel. D'une manière générale, la grossesse est associée à un risque accru d'événements thrombotiques (Bremme 2003). La grossesse, l'accouchement et la période du post-partum constituent donc un risque supplémentaire de thrombose chez les femmes atteintes d'un déficit en CBS. Celle-ci doit être soigneusement préparée, afin d'obtenir une concentration d'Hcyt < 50 µmol/L avant la conception. Cet objectif est difficile à obtenir (Hart et al. 2021).

Ainsi, le risque liée à la grossesse est principalement maternel avec le risque de thrombose en cas de déficit en CBS mal équilibré, alors que peu de cas de complications foetales sont rapportées (2/15 [Levy et al. 2002] et 1 cas [Langendonk et al. 2012]).

Un couple dont au moins l'un des parents est atteint de déficit en CBS peut se poser légitimement des questions sur leur risque d'avoir un enfant ayant cette même maladie. Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait un déficit en CBS est extrêmement faible. Ce niveau de risque sera discuté lors d'une consultation de conseil génétique, systématiquement proposée avant le projet de grossesse.

Cependant si les deux parents sont atteints de déficit en CBS, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés, et les enfants seront donc obligatoirement atteints.

3.2. Gestion de l'anticoagulation

Il n'existe pas d'étude sur le moment optimal ou le type d'anticoagulation à prescrire en cas de déficit en CBS chez une femme enceinte. Les pratiques diffèrent selon les équipes et vont de l'abstention thérapeutique à une anticoagulation curative et/ou une antiagrégation plaquettaire (Levy et al. 2002) (Vilaseca et al. 2004) (Pierre et al. 2006)(Langendonk et al. 2012). En raison du risque accru de pré-éclampsie (2/15 grossesses dans l'étude de Levy), une anti-agrégation plaquettaire par aspirine 100 mg par jour le soir peut être proposée. L'aspirine doit être débutée dès la conception et poursuivie jusqu'à 35 SA. En cas de mauvaise tolérance gastrique, on pourra prescrire des formes galéniques gastro-protégées (Aspirine Protect®, Resitune®).

Un traitement par HBPM prophylactique se discute dans les situations de déséquilibre métabolique et/ou à haut risque thromboembolique (cf **Annexe 14** : exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement).

Pour les patientes traitées par AVK avant la grossesse, un relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) curative sera mis en place (ACOG Practice bulletin 2018).

Dans tous les cas, cette prise en charge pourra faire l'objet d'une discussion en RCP d'hémostase locorégionale ou d'un avis d'expert.

3.3. Equilibre métabolique

Les besoins en Met augmentent à partir du deuxième de la grossesse ; il est important que la prise en charge diététique soit régulièrement revue avec une surveillance biochimique fréquente, au minimum mensuelle de l'Hcyt et du dosage des AAE (chromatographie des acides aminés plasmatiques). L'objectif est d'augmenter l'apport en Met tout en maintenant un bon contrôle biochimique, et d'ajuster la quantité de MAA prescrite si carence en AAE. Le bilan nutritionnel complet (cf Partie 2 - chapitre 5.2) sera au minimum trimestriel. La

pyridoxine doit être poursuivie durant la grossesse, (Mudd AJHG 1985) (Levy et al. 2002), de même que la bétaine. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable liée à la bétaine durant la grossesse (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Pierre et al. 2006) (Vilaseca et al. 2004). Comme en population générale, les patientes doivent recevoir une supplémentation systématique en acide folique (0,4 mg/j). Des carences en vitamine B12, cuivre, zinc et sélénium doivent être recherchées et corrigées le cas échéant (Pierre et al. 2006). Les modalités de prise en charge diététique durant la grossesse sont détaillées dans la partie 3 – chapitre 3.3.

3.4. Accouchement

Un protocole pour encadrer l'accouchement et le post-partum immédiat doit être remis à la patiente, à l'anesthésiste et à l'obstétricien : il comportera les modalités de la perfusion glucosée systématique +/- hyperhydratation si besoin, les modalités d'alimentation, de la gestion de l'anticoagulation et de surveillance des différents paramètres (exemple en **annexe 14**). Idéalement, l'accouchement doit avoir lieu dans une maternité de niveau 2 ou 3, avec une surveillance médicale de la mère appropriée, et en lien étroit avec le centre expert. La prise en charge diététique doit être anticipée en amont.

3.5. Post-partum

Les recommandations ci-dessous s'appliquent aux patientes ayant un déficit en CBS NS ou PS.

3.5.1. Risque thromboembolique

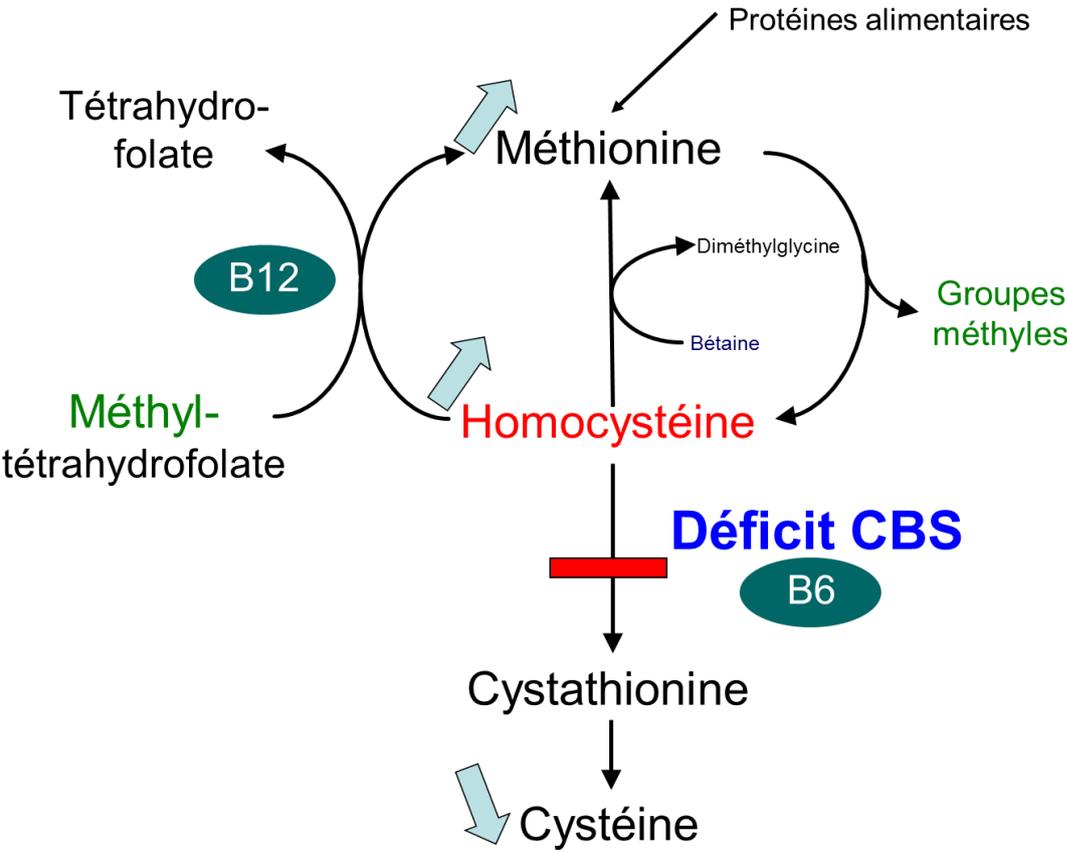
Le risque thromboembolique est particulièrement élevé durant les 6 semaines qui suivent l'accouchement. Chez les patientes antérieurement traitées par AVK, le traitement par AVK peut-être repris dès que possible (Calvert et Rand 1995) après autorisation du médecin obstétricien. De façon générale, en prévention primaire, une anticoagulation prophylactique par HBPM est recommandée en post-partum pendant 6 semaines chez toutes les patientes ayant une thrombophilie héréditaire, auxquelles les patientes CBS B6 non sensibles peuvent donc être assimilées (ACOG Practice bulletin 2018), d'autant plus si une césarienne a été réalisée.

3.5.2. Equilibre métabolique

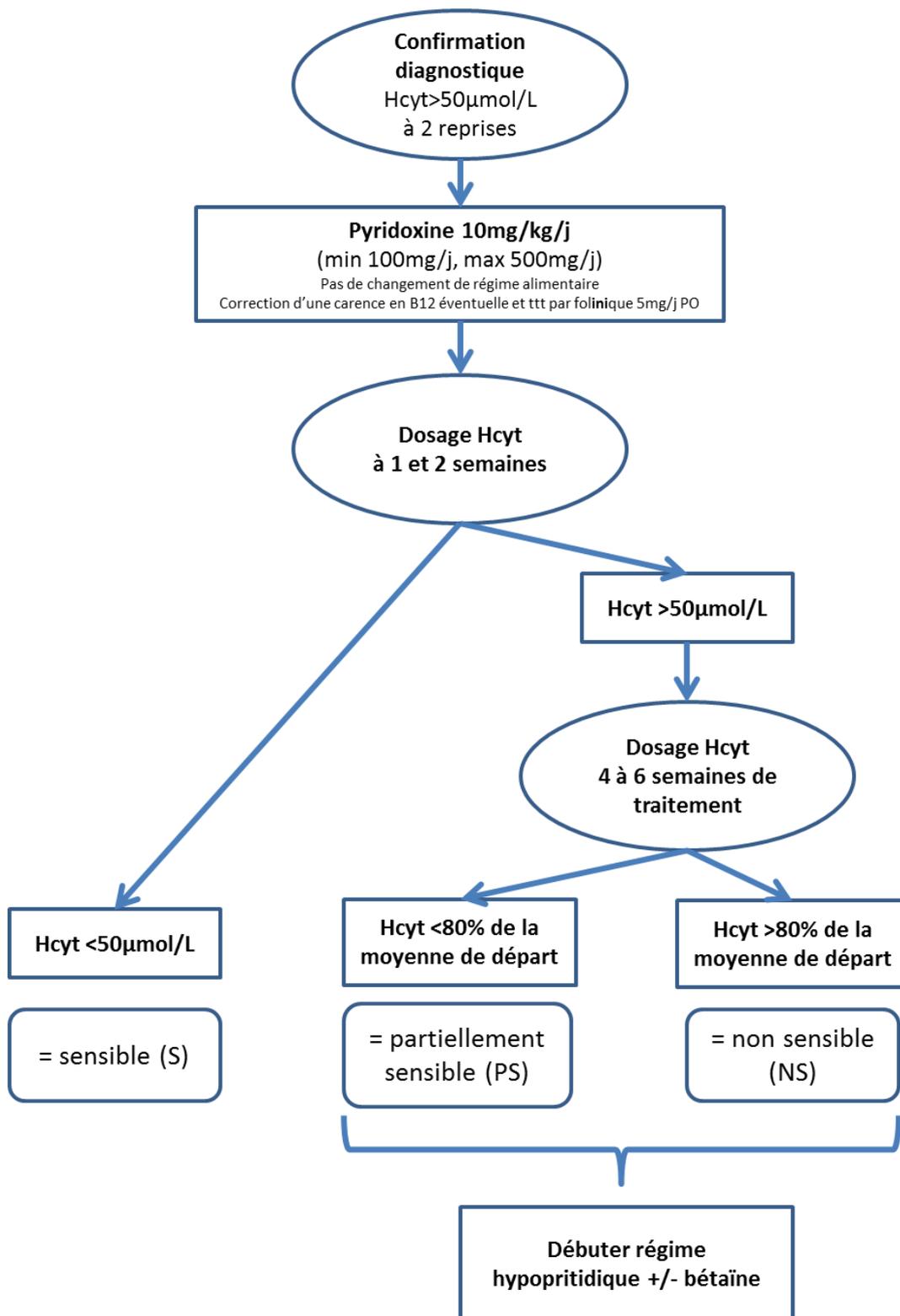
Le risque de déséquilibre métabolique et d'élévation de l'Hcyt est majoré pendant les 6 semaines suivant l'accouchement, du fait non seulement de l'involution utérine (catabolisme protéique), mais également de l'apparition des nouvelles contraintes liées au nouveau-né (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Levy et al. 2002). Après l'accouchement, l'apport en Met doit être réduit aux apports d'avant grossesse pour maintenir l'équilibre métabolique, en particulier dans le post-partum immédiat, au cours duquel l'objectif d'Hcyt <50 µmol/L est à maintenir impérativement (Yap, Rushe, et al. 2001a).

En cas d'allaitement, l'OMS/FAO/UNU recommande en population générale une majoration de 20 grammes par jour des apports protidiques durant les 6 premiers mois, 12,5 grammes par jour au-delà. Chez les patientes CBS, une partie sera donc administrée sous forme de mélange d'AA sans Met. Une surveillance biochimique rapprochée et en particulier un dosage de l'Hcyt est nécessaire durant le post-partum.

Annexe 1 | Voie métabolique



Annexe 2 | Test de sensibilité à la pyridoxine

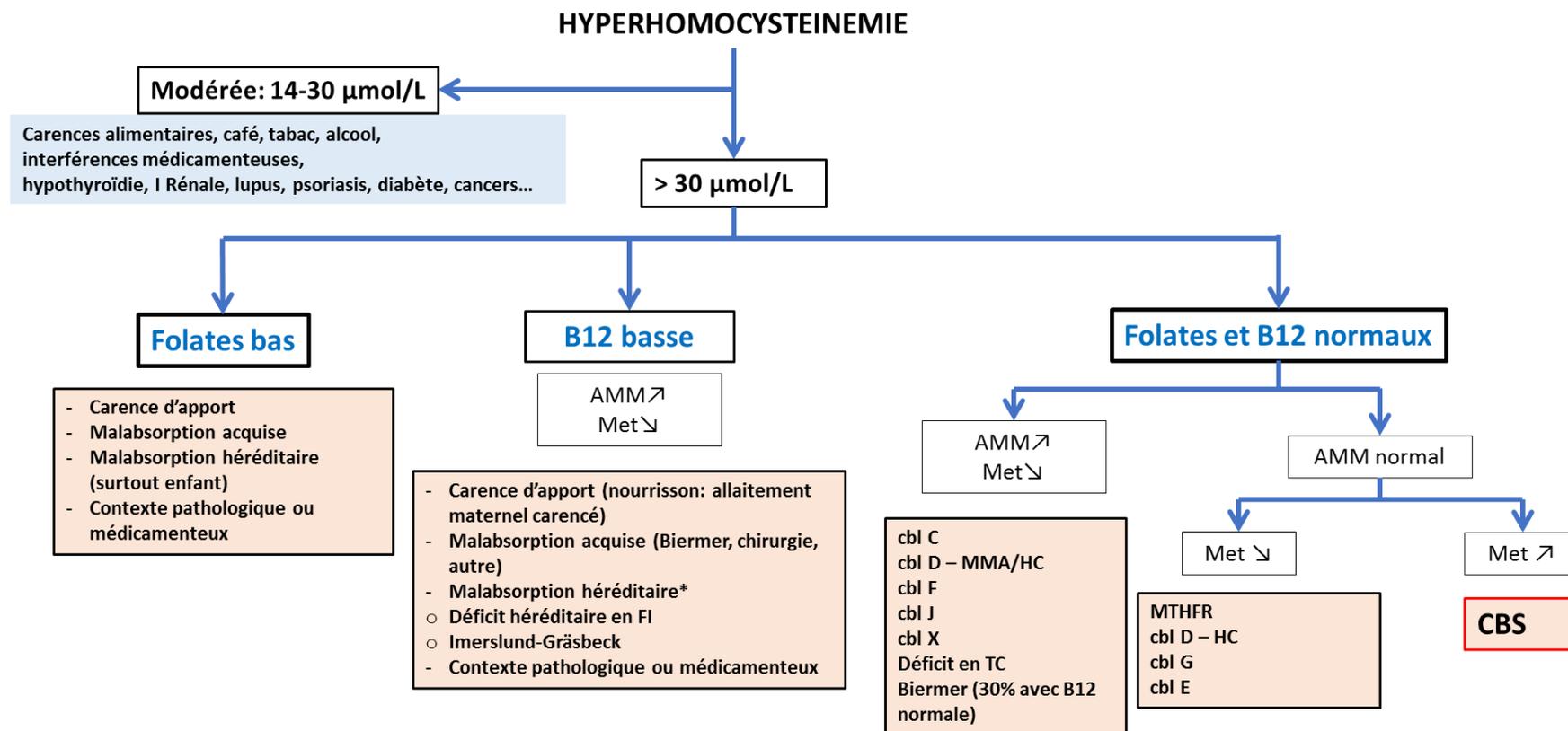


Annexe 3 | Bilan à prélever en cas de suspicion d'hyperhomocystéinémie par déficit en CBS

Bilan à réaliser avant tout traitement, en particulier avant toute supplémentation vitaminique (B6, B12, folates) et à accompagner de renseignements cliniques

Nom de l'analyse	Milieu de prélèvement	Tube	Condition à respecter	Conditions de conservation et de transport	Commentaire
Homocystéine totale plasmatique	Sang	Différents anticoagulants selon le laboratoire se renseigner auprès du laboratoire destinataire (Héparinate de lithium, EDTA...)	A prélever à jeun	A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Chromatographie des acides aminés plasmatique	Sang	Héparinate de lithium	A prélever à jeun	A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Acide méthylmalonique plasmatique	Sang	Héparinate de lithium		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Acide méthylmalonique urinaire ou CAO urinaire	Urine	Tube sans conservateur		A envoyer à 4°C au laboratoire local Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever 2 mL d'urines a mimima
Folates sériques	Sang	Tube sec ou tube EDTA		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Vitamine B12 sérique	Sang	Tube sec		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima

Annexe 4 | Algorithme diagnostique



TC : Transcobalamine
 FI : Facteur Intrinsèque
 Met : Méthionine, AMM: Acide méthylmalonique
 MTHFR : Méthylène Tétra Hydro Folate Réductase
 cbl : cobalamine
 CBS : Cystathionine Bêta-Synthase

Annexe 5 | Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : Mélanges d'Acides Aminés sans méthionine*

HCU	HCU ANAMIX INFANT
	HCU ANAMIX JUNIOR LQ 10 orange liquide et neutre en poudre
	HCU GEL
	HCU Express
	HCU LOPHLEX LQ 20
	XMET MAXAMUM
	HCU COOLER 15 orange et rouge
	HOM2 secunda

**Produits disponibles à l'AGEPS en 2022. Attention, cette liste de produit varie d'années en années, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de l'AGEPS.*

Annexe 6 | Ordonnance d'aliments hypoprotidiques*

*Produits disponibles à l'AGEPS en 2022. Attention, cette liste de produit varie d'années en années, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de l'AGEPS.

NOM ET PRENOM DU PATIENT:	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : | fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES						
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Unités
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G	BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G	BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245945	BISCUITS CAMEL SANAVI LNS 125G	BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G	BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	292078	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G	BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	292077	BISCUITS FRAMBOISE TARANIS LNS 120G	BT
0290934	MIX PAIN ET PATISSERIE 1KG		BT	292079	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G	BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	291047	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G	BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G	BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)	BT
249117	COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)	BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	292053	BISCUITS ECLATS CAMEL 120G BIO	BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G	BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	290935	PREP GATEAU TARANIS 300G	BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X BT
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	291631	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X FL
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		UN	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL 125G	4 X	UN	292059	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G	BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G	BT

Annexe 7 | Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en Met et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS -aliments apportant trop de protéines	ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE - aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS SANS CONTRÔLE - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant les recommandations médico-diététiques spécifiques	- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
Produits laitiers¹ <i>Laitages, fromages, boissons lactées</i> Viandes, poissons, œufs <i>Coquillages et crustacés</i> Charcuteries <i>À base de viandes, poissons, végétales</i> Pain et produits de panification Blé et dérivés <i>Farine, pâtes, couscous ...</i> Légumes secs Fruits secs & oléagineux Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits Chocolat	Légumes <i>Frais, en conserves et surgelés au naturel</i> Féculents <i>Pommes de terre, riz</i> Fruits frais et cuits <i>Au sirop, en compotes</i> Certaines matières grasses <i>Crème fraîche</i> Certains produits laitiers²	Certaines matières grasses <i>Huiles, beurre, margarine</i> Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans protéines, glaces à l'eau) Boissons sucrées Divers <i>Sel, épices, herbes, moutarde ...</i> <i>Produits vegans du commerce avec teneur en protéines <1%</i>	Substituts de laitages <i>Crèmes, boissons « lactées »</i> Substitut de produits de panification <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i> Substituts céréaliers <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i> Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'œuf

¹ : en fonction de la tolérance méthionine,

² : fromages contenant moins de 2g de protéines par portion

Annexe 8 | Exemples de régime

- **Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 1 mois (Poids 4kg)**

1/ Exemple de régime sans méthionine et sans protéines naturelles, mais avec un mélange d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	28g	-	-	-	9	17	148	221	3
Maltodextridine [®]	10g	-	-	-	-	10	39	-	-
Huile végétale	6 ml	-	-	-	6	-	54	-	-
Eau mesurée	470ml	-	-	-	-	-	-	37	-
Total	540ml	-	-	8	27	53	479	471	7
Soit total /kg/j	135 ml/kg	-	-	2	7	13	120		

Volume total : 540ml. Par exemple, 6 biberons de 90 ml.

Régime à maintenir pendant 3 jours avant de reprendre les protéines naturelles.

2/ Exemple de régime apportant 4 grammes protéines naturelles / 9 parts de Met avec lait maternel et complément d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
Lait maternel	≈ 375 ml	≈ 4	≈ 90	-	15	227	266	116	-
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	10g	-	-	-	3	6	53	79	1
Eau mesurée	225 ml	-	-	-	-	-	-	21	-
Total	375 de LM + 270ml	4	90	8	30	59	557	429	5
Soit total /kg/j	160 ml/kg	1		2	7.5	15	139		

Volume préparé : 270ml, à répartir en 3 biberons de 90ml. Tétées proposées en alternance avec les biberons. La quantité de Met ingérée ne sera pas connue exactement, mais tant que la prise de poids et les taux d'Hcyt sont satisfaisants, connaître la quantité n'est pas indispensable.

3/ Exemple de régime apportant 4 grammes de protéines naturelles / 9 parts de Met avec un lait 1er âge et avec complément d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
Guigoz 1 [®]	40g	3.8	92	-	11	23	208	130	1
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	10g	-	-	-	3	6	53	79	1
Eau mesurée	470ml	-	-	-	-	-	-	37	
Total	540ml	3.8	92	8	26	55	498	459	6
Soit total /kg/j	135ml/kg/j	1		2	7	14	125		

Volume total : 540ml. Par exemple, 6 biberons de 90 ml.

- **Exemple d'un régime de croisière pour un enfant de 6 ans (poids 21kg) – ~1600 kCal**
- 190mg de méthionine (= 19 parts) et 30g d'acides aminés (25g d'EP)

Petit déjeuner : 3 parts de méthionine

- 3 parts de méthionine sous forme de lait de vache ½ écrémé soit 30 mL
- 1.5 gourdes de HCU Anamix Junior LQ© soit 18g d'acides aminés (15g d'EP)
- 1 petit pain hypoprotidique avec 10g de beurre

Déjeuner : 5,5 parts de méthionine

- 5 parts de méthionine sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile Ou de beurre
- 100g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot

Goûter : 4.5 parts de méthionine

- 4 parts de méthionine sous forme de lait de vache soit 40 ml
- + 200 ml de lait hypoprotidique
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot
 - 1 bouteille de HCU Anamix Junior LQ© soit 12g d'acides aminés (10g d'EP)
 - 3 biscuits hypoprotidiques variés

Dîner : 5,5 parts de méthionine

- 5 parts de méthionine sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 100g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot

- Exemple de régime de croisière pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~1900kCal - 54 g d'acides aminés (45g d'EP) et 15g de protéines naturelles avec la méthode des volumes moyens

Petit déjeuner :

- 1 verre de boisson sucrée
- 1 brique de 200mL de substitut de lait hypoprotidique
- 1 petit pain hypoprotidique
- Margarine
- Confiture Ou Miel Ou Gelée...

- 1 HCU Cooler 15

Midi :

- 150g de légumes variées
- 150g de pommes de terre cuites
- + Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais
- Un laitage vegan <0.5g de protéines/pot
- 1 petit pain hypoprotidique

- 1 HCU Cooler 15

Soir :

- 150g de légumes variées
- 150g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
- + Matière grasse variée : huile, beurre... (1 cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- Un produit laitier à 4g de protéines
- 1 petit pain hypoprotidique

- 1 HCU Cooler 15

Si collation dans l'après-midi : 3-4 biscuits hypoprotidiques.

Avec la méthode des poids moyens, il est important de varier les légumes et les fruits proposés à chaque repas et chaque jour.

- **Exemple de régime d'urgence pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~2100 kCal - 60g d'EP et protéines naturelles négligeables**

Petit déjeuner :

- 1 verre de boisson sucrée
- 1 brique de 200mL de substitut de lait hypoprotidique
- 1 petit pain hypoprotidique
- Margarine
- Confiture Ou Miel Ou Gelée...
- 1 HCU Cooler 15

Midi :

- 250g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
+ Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 1 petit pain hypoprotidique
- 1 HCU Cooler 15

Collation :

- 1 verre de boisson sucrée
- +/-1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 3-4 biscuits hypoprotidiques variés
- 1 HCU Cooler 15

Soir :

- 250g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
+ Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 1 petit pain hypoprotidique
- 1 HCU Cooler 15

- **Exemple de régime d'urgence en nutrition entérale pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~2300 kCal - 60g d'EP – pas de méthionine/protéines naturelles**

Régime d'urgence par NEDC 24h/24 :

- Energivit : 390g
- HCU cooler : 4 (520mL)

A reconstituer pour avoir un volume total de 2200ml

Nutrition entérale par sonde nasogastrique à passer au débit de 92mL/h (24h/24h) ou par bolus (soit fractionné).

Annexe 9 | Modalités et fréquence des suivis

Domaine	Tests	Fréquence
Anthropométrie	Taille et poids	À chaque consultation
Diététique	Analyse des apports alimentaires	À chaque consultation en cas de traitement diététique
Contrôle biochimique et métabolique	Hcyt, AA plasma	Voir texte ci-dessous
Nutritionnel	Vitamine B ₁₂ , folate	Au moins une fois par an
	Numération sanguine, albumine, AA plasma, ferritine, zinc, cuivre, sélénium, 25-hydroxyvitamine D Calcium, phosphore	Au moins une fois par an en cas de traitement diététique
Neurodéveloppemental/neurologique	Examen clinique IRM/EEG	Une fois par an Uniquement en cas de nouveaux symptômes neurologiques
Ophthalmologique	Examen oculaire	Au moins une fois par an
Neuropsychologique	QI	Aux âges clés pendant l'enfance
Psychologique	Psychologie clinique ou évaluation psychiatrique	Selon les besoins
Densité osseuse	DEXA	Tous les 5 ans à partir de 10 ans sauf indication clinique contraire
Cardiovasculaire	EAL (exploration d'une anomalie lipidique = cholestérol total + triglycérides + HDLc dosés + calcul du LDLc), examen des facteurs de risque cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance, une fois par an à l'âge adulte

Homocystinurie (Déficit en CBS)

Etiquette

En cas de chirurgie / anesthésie
= **Risque de thrombose**

1 PHYSIOPATHOLOGIE

Cette pathologie N'EST PAS à risque de coma ou de décompensation métabolique aiguë

Il s'agit d'un déficit de l'enzyme CBS qui transforme l'homocystéine en cystathionine. Cette pathologie entraîne un retard psychomoteur, des anomalies du collagène mimant une maladie de Marfan (hyperlaxité, grande taille, luxation du cristallin...) ainsi qu'une **hyperhomocystéinémie qui est à risque de thrombose vasculaire (veineuse ou artérielle)**.

Cette maladie nécessite selon les patients :

- un régime diététique hypo-protidique avec des apports contrôlés en méthionine afin de limiter l'hyperhomocystéinémie : régime strict + substitut d'acides aminés. Ce type de régime exclut totalement de l'alimentation la viande, le poisson et les œufs, ainsi que d'autres aliments riches en protéines.
- traitements médicamenteux: Cystadane[®], acide folique, +/- aspirine à dose anti-agrégante, +/- anticoagulant.
- chez les patients B6-sensible : Traitement par B6 (pyridoxine) uniquement.

2 EN CAS D'HOSPITALISATION OU DE PATHOLOGIE INTERCURRENTE

Prise en charge comme tous les autres patients non métaboliques pour toute affection intercurrente.

Il est **indispensable de poursuivre les traitements et le régime (selon traitement habituel du patient)**.

En cas d'arrêt de traitement : Risque d'augmentation de l'homocystéine et **risque de thrombose**

AIDE POUR LE REGIME :

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation: donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, pain hypoprotidique avec beurre et confiture) apporté par la famille, ou si biberon: PFD1[®] / Energivit[®]: 1 cuillère mesure pour 30 mL d'eau (0,7 Kcal/ml).

3 CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :



- Attention à l'utilisation répétée de MEOPA (interaction avec le métabolisme de la B12 avec risque d'augmentation de l'homocystéine)
- Les contraceptifs contenant des oestrogènes doivent être évités en raison du risque accru de thrombose chez les patientes non sensibles à la vitamine B6.
- Toutes les vaccinations sont préconisées.

4 CONDUITE A TENIR EN PREVISION D'UNE ANESTHESIE

A. Anesthésie programmée: Prévention du risque de thrombose

- Prévenir le métabolicien référent et les biochimistes de la date de la chirurgie.
- Optimiser le contrôle métabolique : régime d'urgence (sans protéines, avec mélange d'acides aminés sans méthionine), 7 à 10 jours avant la chirurgie (durée et modalité à discuter selon l'équilibre métabolique: per os, NEDC, IV), avec **contrôle de l'homocystéine totale quelques jours avant l'opération (Objectif <50 µM)**.
- Discuter une anticoagulation préventive, selon le risque hémorragique et l'équilibre métabolique.
- Bilan à réaliser lors de la consultation d'anesthésie et le jour avant la chirurgie :
 - CAA plasmatique (tube hépariné)
 - Homocystéine totale plasmatique (tube hépariné)
- La veille de la chirurgie :
 - Malgré la mise à jeun, **POURSUIVRE LE MELANGE D'ACIDES AMINES PAR VOIE ORALE** aussi longtemps que possible.
 - Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) avec un apport de 2 à 2,5 L/m²/j (hyperhydratation pour limiter le risque de thrombose)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

B. Intervention en urgence

- Une chirurgie urgente ne doit pas être retardée.
- Appliquer la perfusion et les consignes ci-dessus dès le début de la prise en charge.
- Doser l'homocystéine totale sans attendre le résultat.
- Prévoir une anticoagulation préventive quelque soit l'âge.

C. Chirurgie ambulatoire : déconseillée (selon l'équilibre métabolique)

D. Anesthésies locale et loco-régionale : possibles. Eviter le MEOPA.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



Annexe 11 | Exemple de formulaire d'aide au remplissage de l'ALD

Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17)

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

Diagnostic

Diagnostic : Homocystinurie classique

Code CIM10 : E / 721 /

Age au diagnostic :

Principaux points du tableau clinique :

Modalités diagnostiques

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : Homocystéine totale :

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire :

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : CBS Récessif : **Oui** **Non** Dominant : **Oui** **Non**

Modalités thérapeutiques

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) : Cystadane, Cystéine

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) : Pyridoxine, Vitamine B12, Acide folique

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Autres traitements : **Oui** **Non**

Autres prises en charge

Kinésithérapie : **Oui** **Non** Orthophonie : **Oui** **Non** Ergothérapie **Oui** **Non**

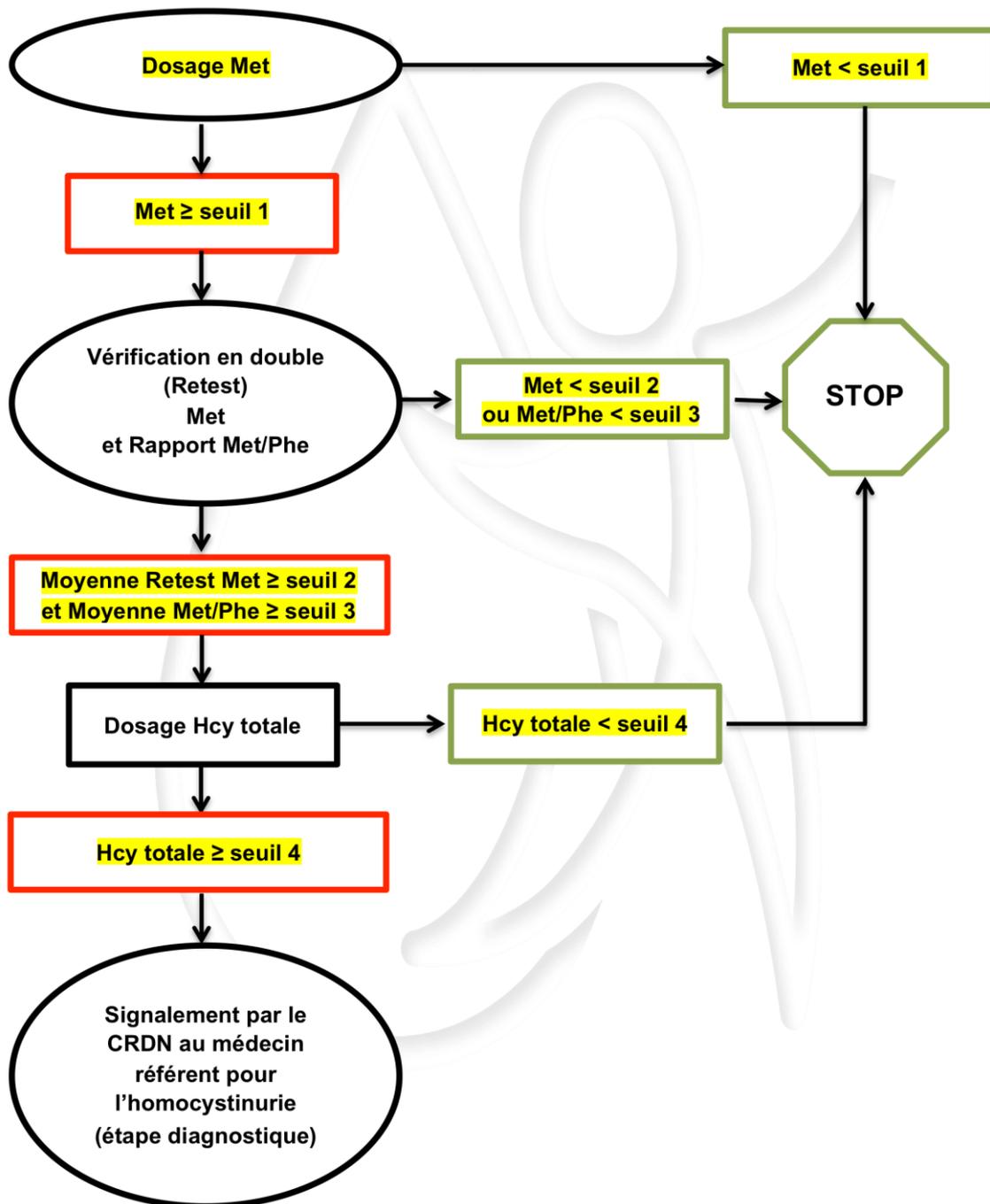
Prothèse auditive : **Oui** **Non** Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

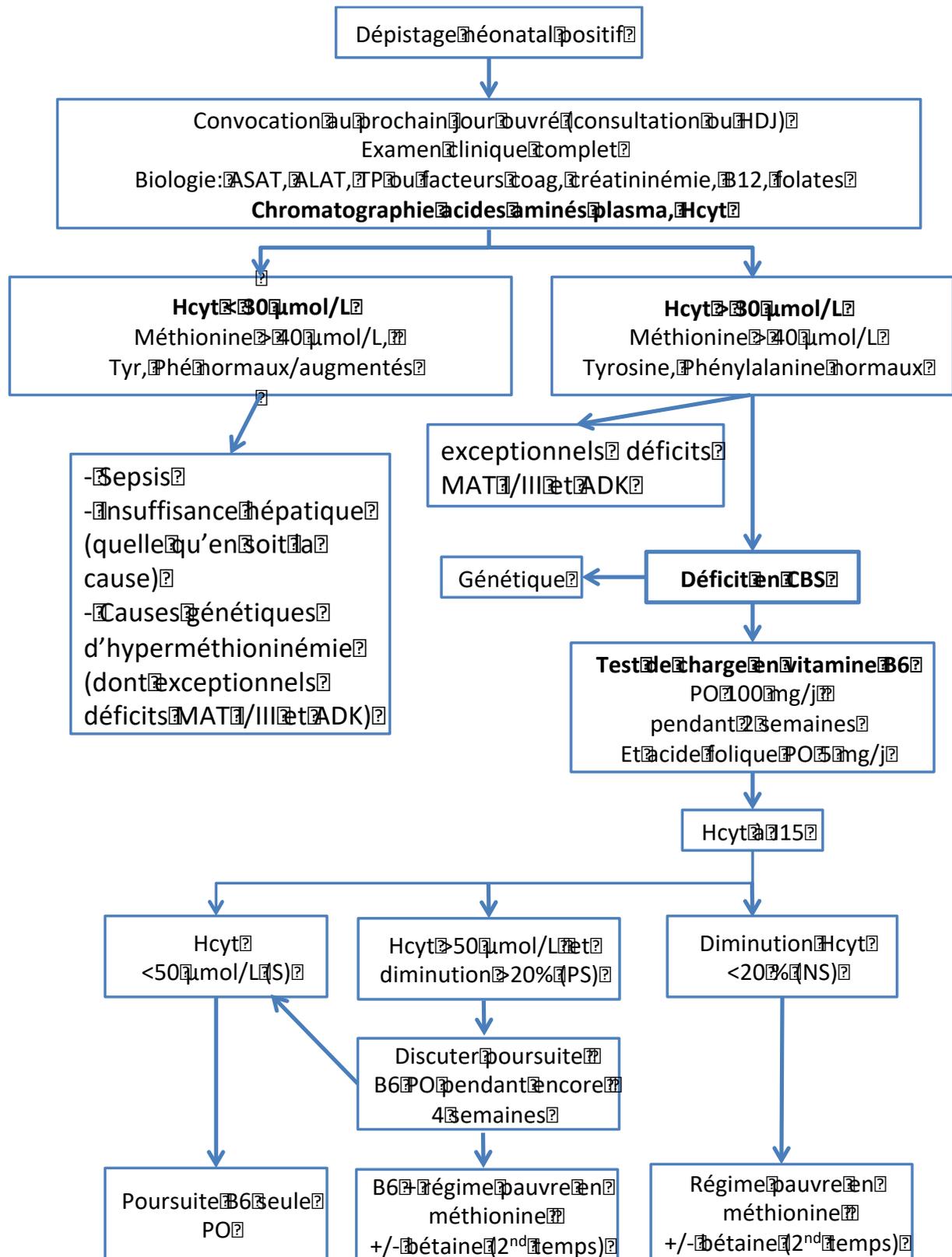
Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

Annexe 12 | Proposition d'arbre décisionnel du dépistage

ARBRE DECISIONNEL DU DEPISTAGE DE L'HOMOCYSTINURIE



Annexe 13 | Algorithme de prise en charge après dépistage néonatal



Hcyt: Homocystéine totale; S: forme sensible; PS: forme partiellement sensible; NS: forme non sensible; Tyr: Tyrosine; Phé: Phénylalanine

Annexe 14 | Exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement

CERTIFICAT DE PRISE EN CHARGE SPECIALISEE - FILIERE G2M

V1 – Sept 2022

Homocystinurie (Déficit en CBS)

Recommandation de prise en charge pour la grossesse et le post-partum :
RISQUE ACCRU de thrombose veineuse ou artérielle en raison de l'association de situations prothrombogènes : la grossesse, l'accouchement, le post-partum et l'hyperhomocystéinémie.

1

PRISE EN CHARGE GENERALE

❑ Déficit en CBS B6-sensible :

- Consultation pré-conceptionnelle (Obstétricien, Anesthésiste, Spécialiste de l'hémostase, Métabolicien)
- Bilan métabolique pré-conceptionnel et surveillance trimestrielle : Homocystéine totale (Hcyt), chromatographie des acides aminés plasmatique (CAAp), méthionine (Met), vitamines B9 et B12.
- Hcyt si possible proche de la normale en préconceptionnel (refaire un point sur l'observance).
- Maintien de la vitamine B6 à la posologie minimale efficace.
- Prise en charge identique à la population générale en l'absence d'antécédent d'accident vasculaire grave.
- Si antécédent d'accident vasculaire grave:
 - Prophylaxie d'un risque thrombotique considéré élevé :
 - HBPM 100 UI/kg/24h en 1 fois
 - dès le début de la grossesse et jusqu'à 6 semaines post-partum
 - si traitement par AVK avant la grossesse: relais par HBPM à dose curative

❑ Déficit en CBS B6-non sensible ou partiellement sensible:

- Consultation pré-conceptionnelle (Obstétricien, Anesthésiste, Spécialiste de l'hémostase, Métabolicien)
- Bilan métabolique pré-conceptionnel et surveillance mensuelle : Hcyt, CAAp, Met, B9, B12.
- Bilan nutritionnel pré-conceptionnel (dans le cadre du régime hypoprotidique contrôlé en méthionine et substitué en mélange d'acides aminés sans méthionine) et surveillance au minimum trimestrielle.
- Adaptation du régime au cours de la grossesse, surtout à partir du milieu du 2^{ème} trimestre : la tolérance en méthionine se majore (en raison des besoins du fœtus) et les apports doivent être augmentés (un doublement de la tolérance habituelle en méthionine est souvent observé).
- Maintien du traitement habituel par bétaine, B6. Supplémentations en B9, B12 et oligo-éléments selon le bilan nutritionnel.
- Thrombophylaxie (cf paragraphe 2)

2

Thromboprophylaxie au cours de la grossesse et du post-partum

Pour les déficits en CBS B6-non sensible ou partiellement sensible

1. En cas d'antécédent vasculaire grave*:

- Prophylaxie d'un risque thrombotique considéré élevé
 - HBPM 100 UI/kg/24h en 1 fois
 - dès le début de la grossesse et jusqu'à 6 semaines post-partum
 - si traitement par AVK avant la grossesse: relais par HBPM à dose curative
- Antiagrégant plaquettaire 100 mg/jour le soir, dès le début de la grossesse et jusqu'à 35 semaines G

2. En l'absence d'antécédent vasculaire grave:

- Prophylaxie pour encadrer l'accouchement:
 - HBPM à partir du 3^{ème} trimestre et jusqu'à 6 semaines post-partum
- Antiagrégant plaquettaire 100 mg/jour le soir, dès le début de la grossesse et jusqu'à 35 semaines G

* ATCD vasculaire grave: veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophlébite cérébrale...) ou artériel (phénomène embolique ou thrombose in situ)

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



3 Conduite à tenir en prévision de l'accouchement

Prévention du risque de thrombose pour les déficits en CBS B6-non sensibles ou partiellement sensibles :

1. Prévenir le métabolicien référent de l'accouchement si la date est programmée.
2. Anesthésiste informé du traitement anticoagulant en cours et du dernier bilan métabolique (réalisé mensuellement).
3. En salle de naissance ou au bloc : prélever de principe Hcyt, CAAp (Met).
4. Perfusion : la veille dès la mise à jeun si l'accouchement est programmé, sinon à l'arrivée de la patiente : sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards (pas de G10 pur) avec un apport de 2 à 2,5 L/m²/j (hyperhydratation pour limiter le risque de thrombose), par exemple : G10% + 4 à 6g/L de NaCl (70 à 105meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
5. Contre-indication Protoxyde d'azote (par ex sous forme de MEOPA) : contre-indiqué dans le déficit CBS.
6. Poursuite Thromboprophylaxie selon paragraphe 2. Maintien de l'anticoagulation jusqu'à 6 semaines post-accouchement.
7. Reprendre le régime hypoprotidique habituel pré-grossesse : adapter ce régime aux résultats de l'Hcyt à mesurer à J3
8. Prévoir Hcyt à un mois et à 3 mois après l'accouchement, et en cas d'accident thrombotique.

Références:

- Bates et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359.
- Kernan et al American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

A compléter par chaque service

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr

Annexe 15 | Liste des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie
CR - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries
CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François
CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr DE LONLAY Pascale
CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Pr MOCHEL Fanny
CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre
CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie
CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles
CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia
CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine
CC - CHU Brest - Dr DE SACAZE Elise
CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina
CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric
CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard
CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline
CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile
CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe
CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe
CC - CHU Reims - Dr BEDNAREK Nathalie
CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léa
CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Aline
CC - CHU Poitiers - Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte
CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie
C - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire
CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu
CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Annexe 15 | 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

Annexe 16 | Bibliographie

- 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>.
- 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/11.2012/JCPSP.720722>.
- 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 Urreiziti, 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).
- Chabrol, B., P. Jacquin, L. Francois, P. Broué, D. Dobbelaere, C. Douillard, S. Dubois, et al. 2018. « Transition from Pediatric to Adult Care in Adolescents with Hereditary Metabolic Diseases: Specific Guidelines from the French Network for Rare Inherited Metabolic Diseases (G2M) ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie*, juin, S0929-693X(18)30115-5. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.05.009>.
- 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 Urológicas 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 Ardeshir 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 Proband ». *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>.
- 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 Abruption 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>.
- 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.
- Stabler, Sally P. 2013. « Clinical Practice. Vitamin B12 Deficiency ». *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 149-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>.
- 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/archneuro.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. Urreiziti, 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>.