



Dépistage de l'homocystinurie (déficit en CBS)



Juliette BOUCHEREAU & Manuel SCHIFF
Hôpital NECKER-ENFANTS MALADES



Journée Dépistage 6 avril 2022



MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

Homocystinurias

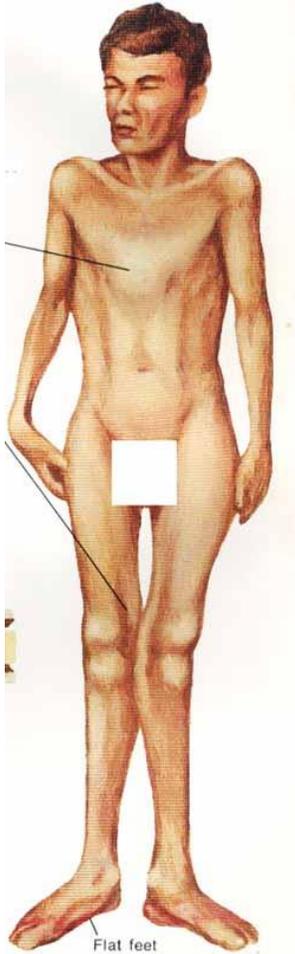
Hcy transsulfuration

- CBS deficiency=classical homocystinuria

Hcy remethylation

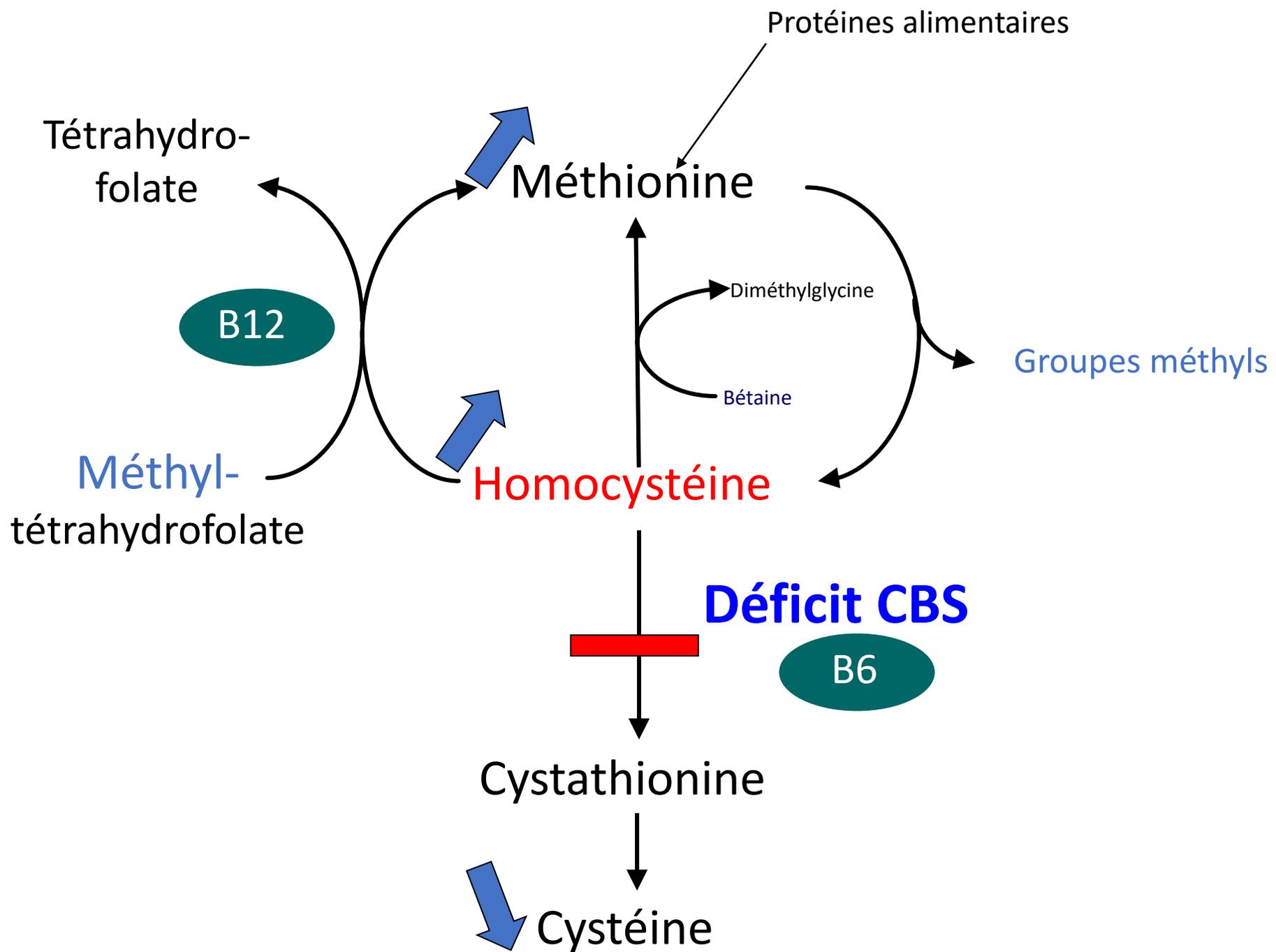
- Isolated defects
 - MTHFR deficiency
 - MS/MTRR deficiency (cbl G and cblE) and cblD-var.HHC
 - (secondary due to folate nutritional/transport defects)
- Combined defects
 - CblC, cblD
 - cblF, CblJ
 - (secondary due to vitamin B12 nutritional/transport defects, cblX)

CBS deficiency

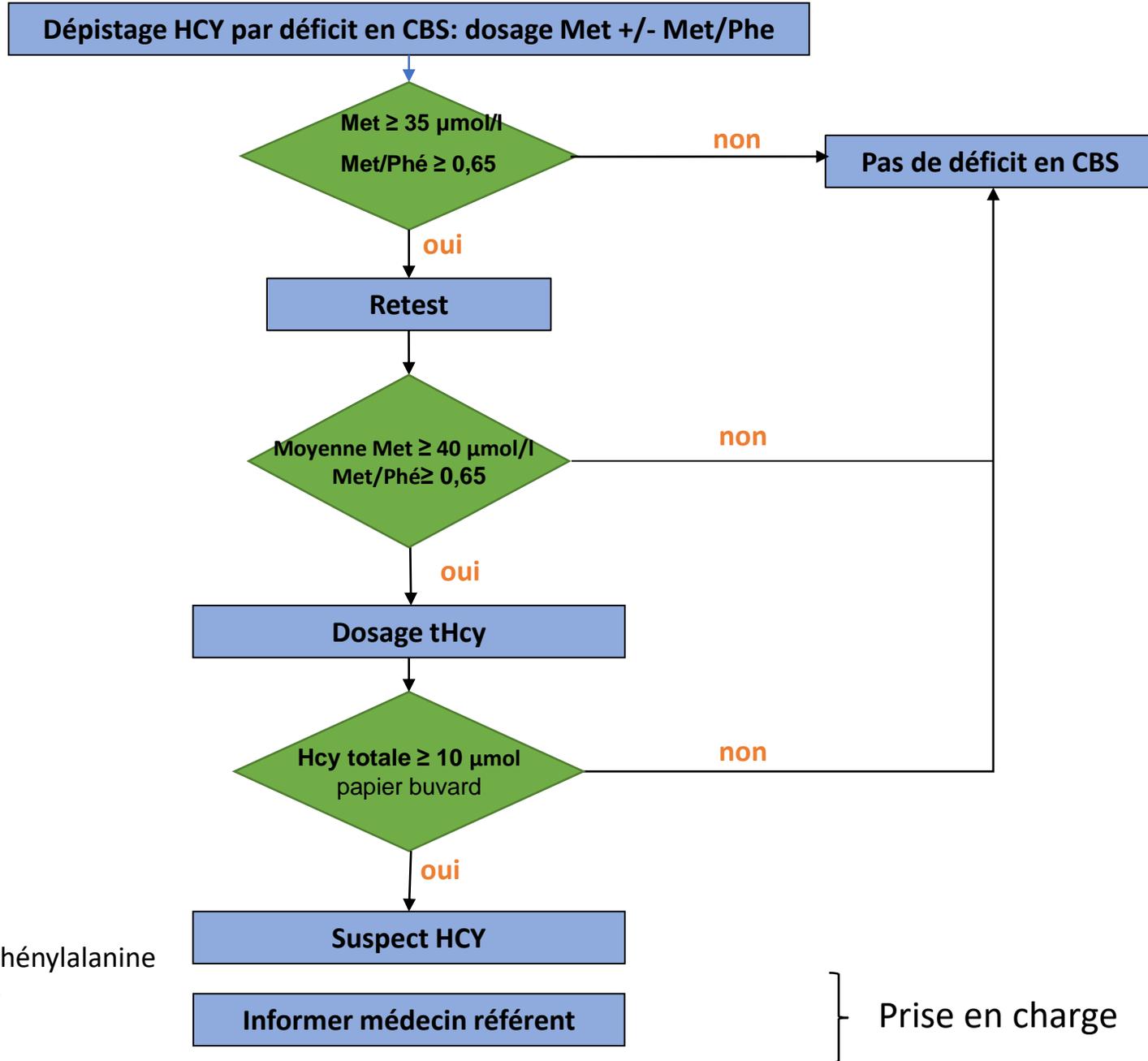


http://www.oocities.org/genetic_letters/homocystin3.jpg

- frequency 1:1,800-1:900,000
- >160 pathogenic variants known
- classical (childhood) and mild (adulthood) forms
- clinical triade
 - connective tissue: marfanoid features, kyfoskoliosis, osteoporosis, lens luxation
 - hemocoagulation: thromboses
 - CNS: cognitive impairment, ADHD, psychosis
- therapy
 - pyridoxine 10-500 mg/d
 - low Met diet
 - betaine
 - in development: ERT, chaperones



Proposition Dépistage Homocystinurie par déficit en CBS (HCY)

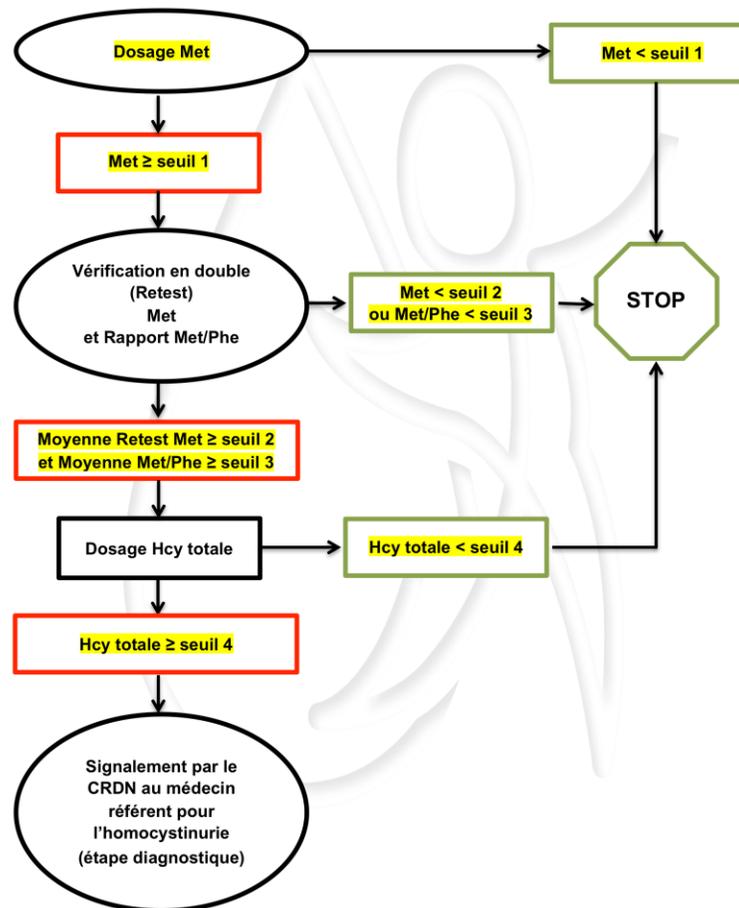


Met : Méthionine

Met/Phé : rapport méthionine/Phénylalanine

Hcy totale : Homocystéine totale

ARBRE DECISIONNEL DU DEPISTAGE DE L'HOMOCYSTINURIE



- Seuils issus des proposition de [guidelines de 2015](#)

J Inherit Metab Dis (2015) 38:1007–1019

DOI 10.1007/s10545-015-9830-z

REVIEW

Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines

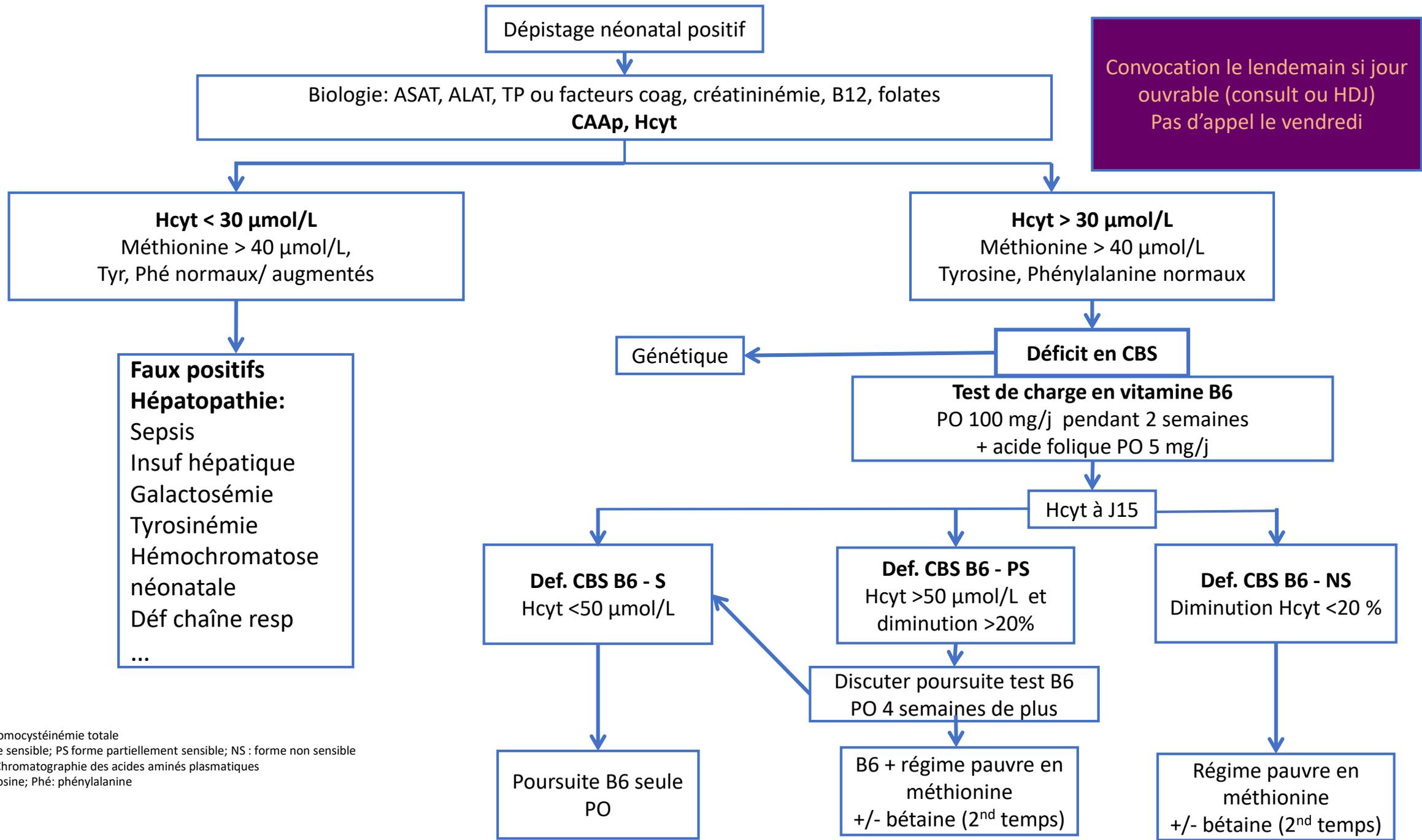
**Martina Huemer • Viktor Kožich • Piero Rinaldo •
Matthias R. Baumgartner • Begoña Merinero •
Elisabetta Pasquini • Antonia Ribes • Henk J. Blom**

Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice

Rebecca Keller^{1,2} | Petr Chrastina³ | Markéta Pavlíková^{3,4} | Sofia Gouveia⁵ |
Antonia Ribes⁶ | Stefan Kölker⁷ | Henk J. Blom⁸ | Matthias R. Baumgartner^{1,2} |
Josef Bártl³ | Carlo Dionisi-Vici⁹ | Florian Gleich⁷ | Andrew A. Morris¹⁰ | Viktor Kožich³ |
Martina Huemer^{1,2,11} | and individual contributors of the European Network and Registry for
Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD) | Ivo Barić¹² | Tawfeq Ben-Omran¹³ |
Javier Blasco-Alonso¹⁴ | Maria A. Bueno Delgado¹⁵ | Claudia Carducci¹⁶ |
Michela Cassanello¹⁷ | Roberto Cerone¹⁸ | Maria Luz Couce⁵ | Ellen Crushell¹⁹ |
Carmen Delgado Pecellin¹⁵ | Elena Dulin²⁰ | Mercedes Espada²¹ | Giulio Ferino²² |
Ralph Fingerhut^{1,23} | Immaculada Garcia Jimenez²⁴ | Immaculada Gonzalez Gallego²⁵ |
Yolanda González-Irazabal²⁶ | Gwendolyn Gramer⁷ | Maria Jesus Juan Fita²⁵ |
Eszter Karg²⁷ | Jeanette Klein²⁸ | Vassiliki Konstantopoulou²⁹ | Giancarlo la Marca^{30,31} |
Elisa Leão Teles³² | Vincenzo Leuzzi³³ | Franco Lilliu²² | Rosa Maria Lopez⁶ |
Allan M. Lund³⁴ | Philip Mayne³⁵ | Silvia Meavilla³⁶ | Stuart J. Moat³⁷ |
Jürgen G. Okun⁷ | Elisabeta Pasquini (DECEASED)³⁸ | Consuelo Carmen Pedron-Giner³⁹ |
Gabor Zoltan Racz²⁷ | Maria Angeles Ruiz Gomez⁴⁰ | Laura Vilarinho⁴¹ |
Raquel Yahyaoui⁴² | Moja Zerjav Tansek⁴³ | Rolf H. Zetterström^{44,45} | Maximilian Zeyda²⁹

Quelques faux négatifs

- Un certain nombre de formes modérées, sensibles à la pyridoxine ne seront pas dépistées:
- Dans l'étude de Mudd (1985), 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
- Un certain nombre de patients avec des formes modérées **sont des faux négatifs du dépistage néonatal**



Convocation le lendemain si jour ouvrable (consult ou HDJ)
Pas d'appel le vendredi

Hcyt: Homocystéinémie totale
S: forme sensible; PS forme partiellement sensible; NS : forme non sensible
CAAp: Chromatographie des acides aminés plasmatiques
Tyr: tyrosine; Phé: phénylalanine

Test à la pyridoxine

Le test de charge en vitamine B6 qui devra être réalisé avant toute prise en charge diététique.

- Durée de 14 jours
- Pyridoxine (100 mg 1x par jour) + acide folique (5 mg 1x par jour), B12 si déficit
- Hcyt et CAAp à J15:
 - Homocystéine totale plasmatique < 50 $\mu\text{mol/L}$: sensibilité complète (S) à la pyridoxine ; celle-ci sera alors poursuivie sans adjonction de régime
 - Homocystéine totale plasmatique entre 50 et 100 $\mu\text{mol/L}$ (SP) : sensibilité partielle : la pyridoxine sera alors poursuivie, mais une certaine dose de régime pauvre en méthionine sera alors prescrite
 - Homocystéine totale plasmatique non modifiée : forme non sensible à la pyridoxine (NS) et un traitement diététique sera alors prescrit

DNN

homocystinurie par déficit en CBS :

Quasiment pas de faux positifs

mais

Surcout dosage Hcyt sur buvard

Remerciements

- Apolline Imbard
- Isabelle Redonnet
- François Feillet
- Diététiciens: Bénédicte Samba et William Perret
- Et tous les rédacteurs du PNDS CBS en cours de finalisation
- Jean-Baptiste Arnoux