
NOUVEAU-NÉ
DÉPISTÉ
POUR UNE
HOMOCYSTINURIE PAR
DÉFICIT EN
CYSTATHIONINE-BÊTA-
SYNTHASE (CBS)

FICHE

03

Version du 17/11/2022



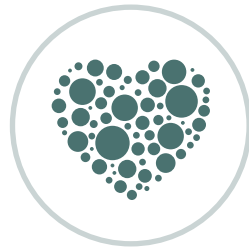
MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidurie glutarique de type 1. Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients.

RÉDACTION ET RELECTURE :

Dr Juliette BOUCHEREAU, CRMR MHM, Paris
Pr Manuel SCHIFF, CRMR MHM, Paris
Dr Apolline IMBARD, CRMR MHM, Paris
Dr Isabelle REDONNET, CCMR MHM, Bordeaux

Groupe de travail **PNDS Homocystinurie**
Et le groupe de travail «dépistage» de la filière **G2M**.



SOMMAIRE

1. PATHOLOGIE

THESAURUS

2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

A. Algorithme Dépistage CRDN

B. Interprétation des résultats

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

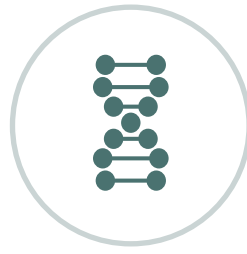
Algorithme de Prise en Charge après Dépistage néonatal positif

4. ANNEXES

Annexe I : Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 1 mois pesant 4 kg

Annexe II : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation

Annexe III : Guide d'annonce diagnostique suite au dépistage d'une homocystinurie par déficit en CBS



PATHOLOGIE

THESAURUS

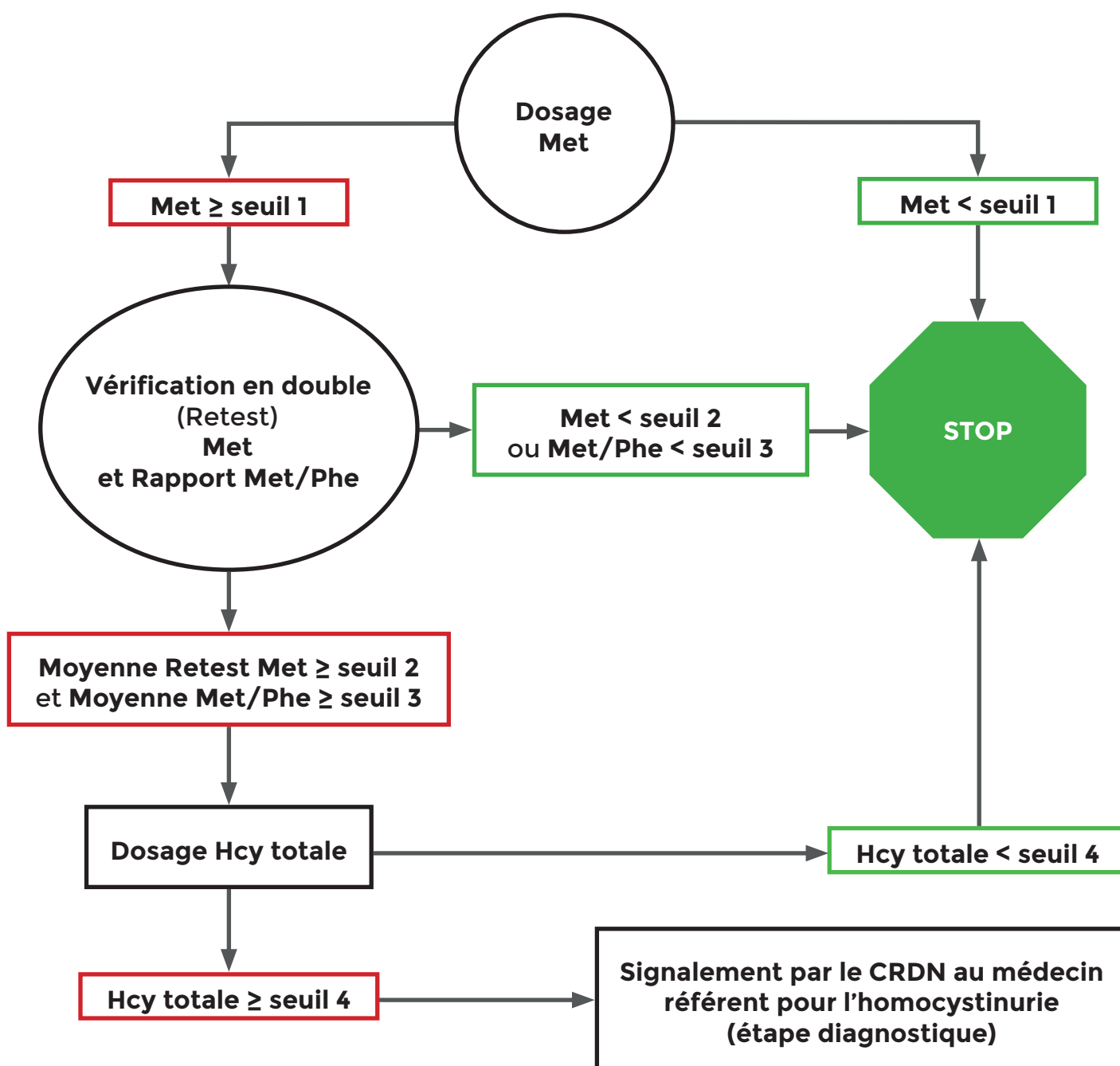
Génétique	Mutations du gène CBS
Déficit enzymatique	Déficit en cystathionine- β -synthase (CBS) La pyridoxine (vitamine B6) est le cofacteur de l'enzyme CBS
Phénotypes cliniques	Reliés à la sensibilité à la pyridoxine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Formes non sensibles (NS). ○ Formes partiellement sensibles (PS). ○ Formes sensibles (S). ○ Formes très sensibles (TS).
Symptomatologie	<p>Pour la forme « classique » non sensible à la B6 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atteinte oculaire : ectopie du cristallin. ○ Atteinte ostéo-articulaire : phénotype marfanoïde, ostéoporose. ○ Atteinte du SNC : troubles cognitifs et psychiatriques. ○ Atteinte vasculaire : thromboses artérielles et veineuses. <p>Ces symptômes sont chroniques et apparaissent progressivement dans l'enfance (âge médian aux premiers symptômes 4 ans). Aucun signe néonatal. Pour les formes sensibles à la B6 : phénotype essentiellement vasculaire avec thromboses.</p>



DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

A. Algorithme Dépistage CRDN

Figure 1 : Arbre décisionnel du dépistage de l'homocystinurie



Seuils fixés au 01/02/2023 : Seuil 1 : Met \geq 35 $\mu\text{mol/L}$, Seuil 2 : Met \geq 40 $\mu\text{mol/L}$,
Seuil 3 : Met/Phe \geq 0,65, Seuil 4 : Hcyt \geq 10 $\mu\text{mol/L}$.

Ces seuils pourraient évoluer en fonction de l'expérience acquise dans ce dépistage.

B. Interprétation des résultats du dépistage

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Le marqueur biologique de première ligne du dépistage de l'homocystinurie est la méthionine sanguine (Met), dosée à partir de la même tache de sang séché que celle utilisée pour les dépistages de la phénylcétonurie et du déficit en medium-chain acyl-CoA dehydrogénase (MCAD), sur le buvard prélevé à la naissance (buvard de Guthrie). Si le taux de Met et le rapport Met/Phé sont supérieurs aux seuils d'action, un test de seconde intention est réalisé sur le même buvard, le dosage de l'Hcyt.

Le CRDN rend 3 lignes de résultats :

- Concentration de Met sanguine (seuil d'action > 40 $\mu\text{mol/L}$).
- Le rapports Met/Phe (seuil d'action > 0,65).
- Concentration d'Hcyt sanguine (seuil d'action > 10 $\mu\text{mol/L}$).

Une concentration d'Hcyt élevée au dépistage peut également être liée à un déficit de reméthylation, comme c'est le cas dans les pays ayant choisi de dépister ces pathologies. Ces déficits s'accompagnant d'une baisse de la Met sanguine, ceux-ci ne devraient pas être dépistés par l'algorithme de dépistage néonatal français.

QU'ATTENDRE DU RÉSULTAT de CAAP et d'Hcyt ?

La confirmation du résultat du dépistage sera basée essentiellement sur le dosage de l'Hcyt et de la Met sur la CAAP. Le laboratoire doit être affilié à la filière G2M, afin de bénéficier de l'interprétation de biologistes experts en MHM. Il doit être informé du caractère urgent nécessitant un rendu des résultats idéalement dans les 3 jours ouvrés.

L'interprétation de ces résultats aboutit à 2 situations :

Hcyt ($\mu\text{mol/L}$)		Met ($\mu\text{mol/L}$)	Interprétation
> 30	et	> 40	Déficit en CBS
< 30	et	> 40	Diagnostic différentiel : atteinte hépatique principalement
< 30	et	< 40	Faux positifs

QU'ATTENDRE DU RÉSULTAT DE L'ETUDE GÉNÉTIQUE

L'étude moléculaire repose sur l'étude des exons, des jonctions introns-exons et la détection des variations du nombre de copies (CNV ; recherche de délétion) du gène CBS

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

○ Insuffisance rénale, quelle qu'en soit la cause : entraîne une élévation de l'homocystéine totale, théoriquement sans élévation de la méthionine, sauf si insuffisance hépatique associée (tableau d'anoxie néonatale sévère ou sepsis sévère par exemple).

○ Insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la cause (dont hépatopathies métaboliques : tyrosinémie, galactosémie, hémochromatose néonatale, maladie mitochondriale) : entraîne une élévation de la méthionine, théoriquement sans élévation de l'homocystéine totale, sauf si insuffisance rénale associée (tableau d'anoxie néonatale sévère ou sepsis sévère par exemple).

○ Exceptionnels déficits Methionine adenosyltransferase (MAT I/III): enzyme catalysant la formation de S-adenosylmethionine (AdoMet) à partir de la méthionine (cf schéma ci-dessous). Le déficit en MAT I/III entraîne une élévation de la méthionie, et peut parfois s'accompagner d'une élévation modérée de l'Hcyt, mais avec un ratio Met/Hcyt beaucoup plus élevé que celui vu dans le déficit CBS. L'augmentation de la Met dans le déficit MAT I/III peut être vu chez les hétérozygotes, sans aucune conséquence clinique, et chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites, avec des descriptions d'anomalies de la substance blanche, de déficit cognitif et d'atteinte hépatique. Pour ces patients, l'instauration d'un régime limité en méthionine et la supplémentation en AdoMet peut se discuter. Certains peuvent n'avoir qu'une élévation modérée de la Met et aucun symptôme toute la vie durant (pas de traitement nécessaire).

○ Exceptionnels déficits en Adénosine Kinase (ADK) : pathologie entraînant une atteinte hépatique (cholestase à quelques mois de vie) et neurologique (retard, macrocéphalie, épilepsie). Théoriquement, l'élévation de la méthionine dans le déficit ADK n'est présente qu'au moment de l'atteinte hépatique, et peut s'accompagner d'une augmentation modérée de l'Hcyt. Cela n'a pas été décrit en période néonatale, et aucun cas de dépistage néonatal retrouvé.

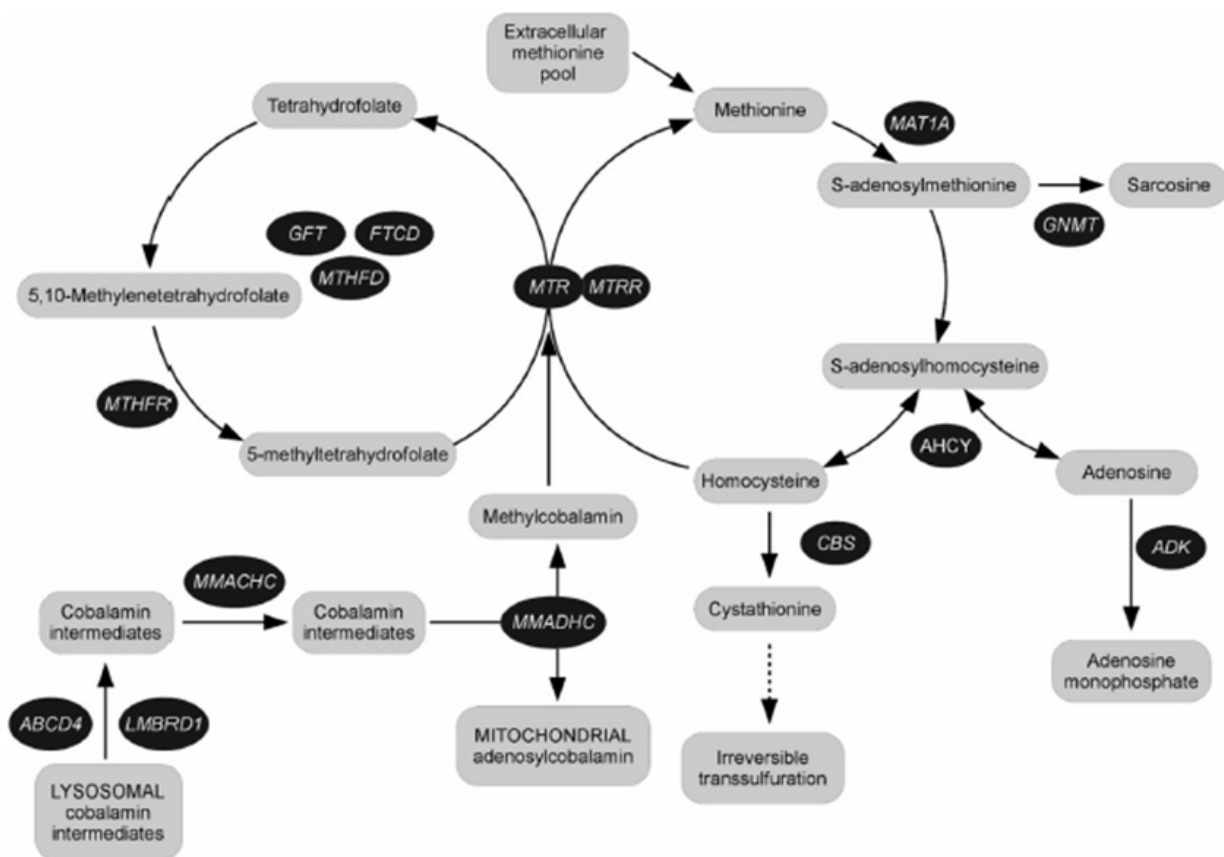
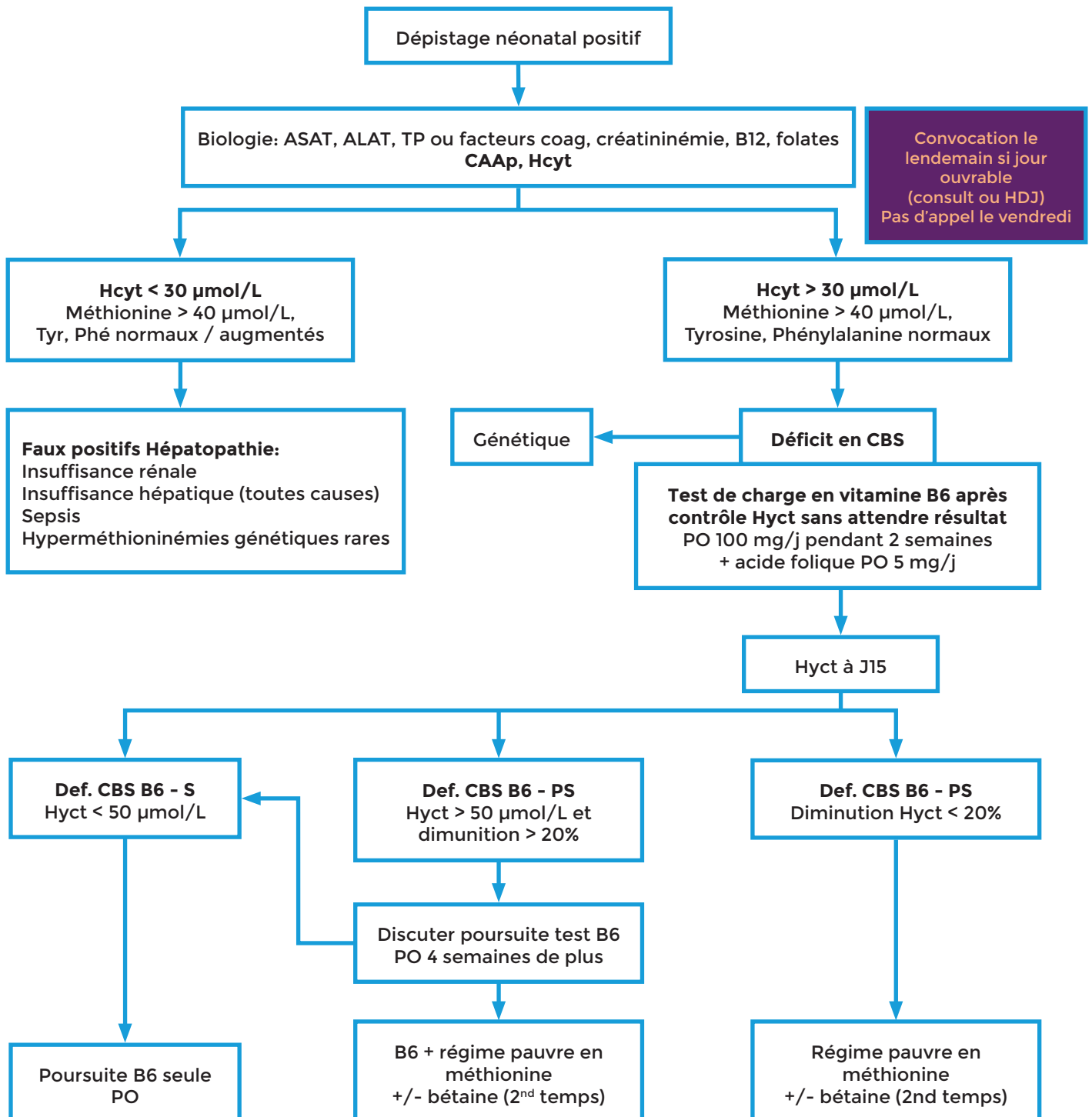


Fig. 1 Homocystinurias and methylation disorders: metabolic pathways



PRISE EN CHARGE

Algorithme de Prise en Charge après Dépistage néonatal positif



Hcyt: Homocystéinémie totale

S: Forme sensible; PS: Forme partiellement sensible; NS: Forme non sensible

CAAp: Chromatographie des acides aminés plasmatiques

Tyr: Tyrosine; Phé: Phénylalanine

J0 - Le jour du résultat du DDN :

- Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval (éviter si possible le vendredi).
- Le clinicien appelle les parents : convocation en consultation ou en HDJ dans les 48-72 heures.

Dans les 48-72 heures - 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Consultation d'information avec le médecin

- Examen clinique.
- Evaluation de l'alimentation.
- Evaluation du risque de faux positif lors du dépistage.

Situations pouvant entraîner un faux positif (élévation de la Méthionine et de l'homocystéine totale) :

- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique quelle qu'en soit la cause (dont hépatopathies métaboliques : tyrosinémie, galactosémie, hémochromatose néonatale, maladie mitochondriale).
- Sepsis sévère.
- Rares déficits MAT I/III et ADK : cf paragraphe diagnostics différentiels.

Bilan biologique général

- Sang
 - Bilan hépatique.
 - Créatininémie.
 - TP ou facteurs de coagulation.

Le bilan biologique général doit être récupéré le jour même. En cas d'hépatopathie, prendre en charge de manière appropriée.

Bilan biologique diagnostique :

Nouveau prélèvement (pas sur le buvard de naissance)

- Chromatographie des acides aminés plasmatique (CAAp)
- Homocystéine totale plasmatique (Hcyt)
- Dosage vitamine B12 et folates

Prévenir le laboratoire de biochimie spécialisée

Prélèvement génétique : 5 ml de sang sur tube EDTA

Les résultats doivent être obtenus dans les 72 heures ouvrés (à réception au laboratoire)

Au terme de la consultation :

- Retour au domicile dans l'attente des résultats du bilan spécialisé.
- Donner aux parents une plaquette avec les coordonnées du service.
- +/- ordonnance de vitamine B6 et acide folique pour débiter le traitement si diagnostic confirmé.

Idéalement dans la semaine - Rendu des résultats de la CAAp et Hcyt de contrôle à la famille

Consultation médicale ou téléconsultation

- **Si homocystinurie confirmée :**
 - rédaction protocole de soins ALD17.
 - explication du test de sensibilité à la B6.
 - contrôle Hcyt pré-ttt sans attendre résultats avant de débiter test B6.
 - **prescription de vitamine B6 (pyridoxine) pour test de sensibilité pour une durée de 14 jours : 100 mg/jour PO.**
 - supplémentation en acide folique 5 mg /jour.
 - supplémentation en vitamine B12 si nouveau-né carencé.
 - prélèvement de sang pour recherche de mutation sur le gène CBS si non fait à la première consultation.
 - dépister la fratrie née avant le début du DNN (les symptômes de cette maladie traitable pouvant passer inaperçus les premières années de vie).
- Si bilan normal : la famille peut être rassurée, il s'agissait d'un faux positif.
- Si diagnostic différentiel : prise en charge appropriée / référer au spécialiste approprié.

15 jours après - Evaluation de la sensibilité à la vitamine B6

- Consultation médicale.
- Contrôle de bilan : Homocystéine totale plasmatique.

Si Hcyt <50 µmol/L :

- patient B6-sensible (vraisemblablement peu de patients B6-sensibles seront diagnostiqués via le DNN).
- poursuivre le traitement par vitamine B6 seule à l'identique, à la dose minimale efficace.

Si Hcyt >50 µmol/L mais diminution de plus de 20% par rapport au taux basal :

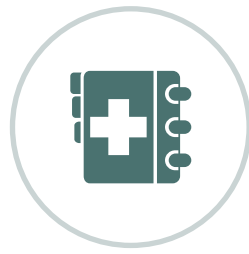
- patient partiellement sensible.
- discuter poursuite du test à la vitamine pendant 4 semaines supplémentaire.
- poursuivre le traitement par vitamine B6.
- débiter le régime hypoprotidique +/- bétaïne.

Si Hcyt >50 µmol/L et diminution de moins de 20% par rapport au taux basal :

- patient non sensible.
- débiter le régime hypoprotidique puis bétaïne.

- ETP : régime hypoprotidique





ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- CAAp** : Chromatographie des acides aminés plasmatique
- CBS** : Cytathionine- β -synthase
- CCMR** : Centre de Compétence des Maladies Rares
- CRDN** : Centre régional de dépistage néonatal
- CRMR** : Centre de Référence des Maladies Rares
- DNN** : Dépistage néonatal
- Met** : Méthionine
- MHM** : Maladies héréditaires du métabolisme
- Hcyt** : Homocystéine totale
- Hcy** : Homocystinurie

ANNEXE I : Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 1 mois pesant 4 kg

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, et poursuite du mélange d'AA sans Met. 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 (S W) 2000); le taux d'Hcyt baisse donc plus lentement, il faut entre 7 et 12 jours pour atteindre les valeurs cibles. (« BIMDC : British Inherited Metabolic Disease Group » s. d.)

L'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'Hcyt plasmatique aussi proche que possible de la normale, idéalement < 50 µmol/L. Chez les patients non sensibles à la pyridoxine, 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.

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

1. Exemple de régime sans méthionine (= 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	6ml	-	-	-	6	-	54	-	-
Eau mesurée	470ml	-	-	-	-	-	-	37	-
Total	540ml	-	-	8	27	53	479	471	7
Soit total/kg/j	135ml	-	-	2	7	13	120		

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

Régime à conserver 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	≈ 375ml	≈ 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	225ml	-	-	-	-	-	-	21	-
Total	375 + 270ml	4	90	8	30	59	557	429	5
Soit total/kg/j	160ml	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	1		2	7	14	125		

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

ANNEXE II : Exemple de feuille de prescription pour une première consultation ou hospitalisation.

PRESCRIPTION

PREMIÈRE CONSULTATION OU HOSPITALISATION

Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

Médecin prescripteur

Nom :

Prénom :

Date :

À l'arrivée **peser et mesurer** l'enfant.

Sang - prélever au moins 3 heures après le dernier repas pour :

- Créatinine
- Bilan hépatique
- TP, TCA ou Facteurs V, II, VII, X
- Vitamine B12
- Folates

Chromatographie d'acides aminés plasmatique : sur tube hépariné, en fonction de la technique du laboratoire (demander au labo de biochimie).

Homocystéine totale plasmatique : sur tube hépariné, en fonction de la technique du laboratoire (demander au labo de biochimie).

Étude génétique du gène CBS : 5 mL sur EDTA (avec consentement signé et formulaire de demande) à adresser à :

Consultations :

- o Médecin référent métabolisme (penser à la signature du consentement génétique).
- o Autres (selon besoin).

Documents à remettre aux parents

- o Plaquette du service : coordonnées des médecins et du secrétariat.
- o Dates des prochains rendez-vous.
- o Ordonnance de vitamine B6 : Pyridoxine 100mg/jour et acide folique 5mg/jour.

ANNEXE III : Guide d'annonce diagnostique suite au dépistage d'une homocystinurie par déficit en CBS.

Le dépistage néonatal (DNN) de l'homocystinurie repose en première intention sur le dosage de la méthioninémie et du rapport Met/Phe, conduisant si ceux-ci sont supérieurs aux seuils d'action, à réaliser un test de seconde intention : le dosage de l'homocystéine totale (Hcyt) sur le même buvard. Le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) n'avertit le clinicien que lorsque ce taux d'Hcyt est supérieur au seuil fixé. Ce double test rend la probabilité de faux positif du dépistage faible.

Le CRDN transmet au clinicien les coordonnées de la famille et de la maternité, qui est alors en charge de contacter la famille.

Lors de cet appel, garder en mémoire que :

- L'homocystinurie est une maladie dont les symptômes apparaissent progressivement au cours de l'enfance. Le risque de décompensation aiguë ou de risque vital du nouveau-né est négligeable voire nulle. Ainsi, il n'est pas utile voire même déconseillé d'inquiéter les parents la veille d'un week-end. L'appel peut attendre tranquillement le début de la semaine suivante afin de proposer un rendez-vous rapidement.
- Le dépistage n'est pas une confirmation diagnostique, il peut exister de rares faux positifs.

Dans le cadre d'un programme de DNN systématique, l'appel téléphonique d'annonce s'efforcera de prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du DNN surviennent pendant les quelques jours de blues du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation nécessite un médecin formé et devra faire si possible l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé sera bienveillant, chaleureux, et empathique sans excès. Il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer d'emblée un lien de confiance soignant/parents.

Contact téléphonique

Appel des parents aux heures ouvrables en évitant autant que possible le vendredi si l'enfant ne peut pas être convoqué le jour même (week-end source d'anxiété importante pour les parents). Avant de contacter les parents, s'assurer de la possibilité de les recevoir en consultation ou en hôpital de jour dans les 48 heures suivant l'appel.

Si le nouveau-né est prématuré, on appelle d'abord la maternité pour savoir si l'enfant est toujours hospitalisé.

Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant :

1. Mot d'accueil permettant de se situer en tant que locuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre régional de dépistage néonatal. »).

2. Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité W. Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ?»). Demander si possible les mensurations de naissance. Le but vise à rechercher si les parents signalent des symptômes de la maladie (macrocéphalie par exemple, rarement néonatale mais possible), ou des facteurs de risque de décompensation (fièvre, vomissements...), à savoir si l'alimentation se passe bien, si l'enfant est déjà hospitalisé ou non, sans angoisser les parents avec des questions alarmantes.

3. Si possible, proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.

○ Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du DNN est de faire de la PREVENTION pour dépister une maladie avant qu'elle n'ait de conséquences graves. L'enfant a donc toutes les chances d'être en pleine santé.**

4. Annoncer que les **résultats préliminaires du DNN doivent d'abord être contrôlés**, pour confirmer ou écarter une suspicion de maladie.

Idéalement, **ne pas donner le nom de la maladie** par téléphone, en expliquant que cela mérite d'en parler face à face et ne peut pas s'expliquer par téléphone.

○ Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). Utiliser des termes très simples et clairs. Ceci doit cependant être évité autant que possible car **une annonce diagnostique par téléphone, même quand elle est sollicitée par la famille, est TOUJOURS mal vécue et traumatique.**

5. Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (nécessité d'examiner l'enfant et d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre aux questions des parents).

6. **Proposer aux parents de se voir rapidement = le jour même si cela est possible ou, plus souvent, le lendemain matin** (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer les examens nécessaires, soit une prise de sang.

7. Donner les détails du rendez-vous :

- L'heure et le lieu du rendez-vous.
- Le numéro de téléphone du service.
- Le « programme » de ce rendez-vous (consultation, prise de sang et recueil d'urine...).