

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Tyrosinémie type 1 (HT-1)

Filière de Santé Maladies Rares G2M



Septembre 2022

Table des matières

1	Liste des abréviations	5
2	Synthèse à destination du médecin traitant	8
3	Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1	Objectifs	10
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3	Introduction : Physiopathologie de la tyrosinémie type I	10
3.4	Circonstances de découverte : Présentation clinique	12
3.4.1	Signes cliniques au diagnostic	12
3.4.2	Signes cliniques et biologiques : atteinte d'organes	12
3.4.2.1	Hépatiques	12
3.4.2.2	Néphrologiques	14
3.4.2.3	Signes neurologiques	15
3.4.2.4	Signes osseux	16
3.4.2.5	Signes ophtalmologiques	16
3.4.2.6	Signes cardiologiques	16
3.4.3	Confirmation diagnostique	16
3.4.3.1	Confirmation diagnostique : métabolique	16
3.4.3.2	Confirmation diagnostique : génétique	17
3.4.4	Annonce diagnostique	18
4	Prise en charge thérapeutique	18
4.1	Objectifs	18
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3	Prise en charge thérapeutique en phase aiguë	19
4.3.1	Traitement médicamenteux spécifique: nitisinone	19
4.3.1.1	Généralités	19
4.3.1.2	Mise en route du traitement médicamenteux en urgence	19
4.3.2	Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et de ses complications	20
4.3.2.1	Définition de l'IHA et généralités	20
4.3.2.2	Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire	20
4.3.2.3	Traitements symptomatiques de l'IHA	21
4.3.3	Traitement spécifique de la tubulopathie	21
4.3.4	Traitement diététique	21
4.3.4.1	Objectifs et principes du traitement diététique des patients atteints de tyrosinémie	21
4.3.4.2	Mise en place du régime contrôlé en tyrosine en phase aiguë	23
4.4	Prise en charge thérapeutique au long cours	24
4.4.1	Traitement médicamenteux spécifique : nitisinone	24
4.4.2	Traitement au long cours néphrologique	24
4.4.3	Traitement diététique	25
4.4.3.1	Les méthodes d'apprentissages du régime	25
4.4.3.2	Les principales étapes de la vie	26
4.4.4	Place de la Transplantation Hépatique	27
4.4.4.1	Indications	27
4.4.4.2	Suivi après transplantation hépatique (TH)	27
5	Suivi	28

5.1	Objectifs	28
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
5.3	Suivi par organes	28
5.3.1	Suivi hépatique	28
5.3.1.1	Dépister précocement les lésions évocatrices de CHC	28
5.3.1.2	Conduite à tenir en cas de lésions suspectes :	29
5.3.2	Suivi néphrologique	30
5.3.3	Suivi ophtalmologique	30
5.3.4	Suivi cardiologique	30
5.3.5	Crises pseudo-porphyriques aiguës	31
5.3.6	Suivi neurologique et neuropsychologique	31
5.3.7	Soutien psychologique et suivi	32
5.4	Suivi du traitement diététique	32
5.5	Suivi biologique	32
5.5.1	Les complications liées à la pathologie	33
5.5.2	Les conséquences du régime	33
5.5.3	L'équilibre métabolique	33
5.5.4	La compliance au traitement : le dosage de la nitisinone	33
5.6	Suivi radiologique	34
6	<i>Prise en charge à l'âge adulte : particularités</i>	34
6.1	Diététique	35
6.2	Contraception orale	36
7	<i>Grossesse</i>	36
7.1	Grossesse d'une femme atteinte de tyrosinémie de type I	36
7.1.1	Information générale sur la grossesse, la fertilité et la sexualité	36
7.1.2	Conseil génétique	37
7.1.3	Cibles du traitement pendant la grossesse	38
7.1.4	Prise en charge diététique	39
7.1.5	Surveillance de la croissance fœtale	40
7.1.6	Allaitement (Contre-indication)	40
7.1.7	Suivi du nouveau-né d'une mère atteinte de tyrosinémie de type I	40
7.2	Grossesse d'une femme enceinte d'un enfant suspect de tyrosinémie de type I	41
7.2.1	Conseil génétique	41
7.2.2	Prise en charge à la naissance d'un nouveau-né suspect	41
8	<i>Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie</i>	41
9	<i>Qualité de vie</i>	42
10	<i>Recours aux associations de patients</i>	43
11	<i>La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales</i>	43
11.1	La scolarisation	43
11.2	La vie professionnelle	43
11.3	Les démarches psychosociales	43
12	<i>Les voyages</i>	44

13	<i>La transition enfant/adulte</i> -----	44
14	<i>Le dépistage néonatal</i> -----	45
14.1	<i>Intérêt du dépistage néonatal de la tyrosinémie type I</i> -----	45
14.2	<i>Techniques de dépistage</i> -----	45
14.3	<i>Prise en charge des nouveaux nés dépistés</i> -----	45
14.3.1	Les examens biologiques -----	46
14.3.2	Comment interpréter les résultats : -----	46
14.3.3	Surveillance-----	48
<i>Annexe 1. Fiche de demande de biochimie MHM</i> -----		50
<i>Annexe 2. Coordonnées des centre de référence, compétence et associations</i> -----		52
<i>Annexe 3. Traitement médicamenteux : Nitisinone</i> -----		53
<i>Annexe 4. Stades cliniques et électroencéphalographiques de l'encéphalopathie hépatique</i> 54		
<i>Annexe 5. Prise en charge des complications spécifiques de l'IHA</i> -----		55
<i>Annexe 6. Exemples de régime diététique en fonction de l'âge</i> -----		57
<i>Annexe 7. Les 3 Catégories d'aliments du régime</i> -----		61
<i>Annexe 8. Tableau de suivi</i> -----		62
<i>Annexe 9. Certificat urgence</i> -----		64
<i>Annexe 10. Arbre décisionnel du dépistage néonatal</i> -----		66
<i>Annexe 11. Arbre décisionnel de la prise en charge au dépistage néonatal</i> -----		67
<i>Annexe 12. Liste des participants</i> -----		68
<i>Annexe 13. Références bibliographiques</i> -----		69

1 Liste des abréviations

A	Adénine
AA	Allaitement artificiel
AAH	Allocation adulte handicapé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AFP	Alpha-foetoprotéine sérique
ALAT	Alanine aminotransférases
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AM	Allaitement maternel
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
ASAT	Aspartate aminotransférases
AVS	Assistante de vie sociale
BU	Bandelette urinaire
C	Cytosine
CAAp	Chromatographie des Acides aminés plasmatiques
CAAu	Chromatographie des Acides aminés urinaire
CAF	Caisse d'allocation familiale
CAO	Chromatographie des Acides Organiques urinaires
CHC	Carcinome hépato cellulaire
Cm	Centimètre
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CRDN	Centre régional de dépistage néonatal
Cu	Cuivre
DADFMS	Denrées alimentaires destinées à des Fins médicales spéciales
δ-ALAu	Acide delta-aminolévulinique urinaire
DAN	Diagnostic anténatal
DGP	Diagnostic génétique pré-implantatoire
DHA	Acide gras oméga 3 DHA
DPN	Diagnostic prénatal
DM	Dextrine Maltose
DMO	Densitométrie osseuse
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EEG	Electro encéphalogramme
EFSA	European food safety authority
EH	Encéphalopathie hépatique
EP	Equivalent protidique
ETP	Eduction thérapeutique du patient
FAAH	Fumarylacétoacétate hydrolase
FAH	Gène codant pour la Fumarylacétoacétate hydrolase
FE	Fraction excrétée
G	Gramme
G	Guanine
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse
G2M	Groupe des Maladies Métaboliques
GGT	Gamma GT
GTTK	Gradient transtubulaire de K
H	Heures

HAS	Haute Autorité de Santé
HT-1	Tyrosinémie type I
HTIC	Hypertension intra crânienne
HNF	Hyperplasie nodulaire et focale
IHA	Insuffisance hépatocellulaire aiguë
INR	International normalized ratio
IRM	Imagerie à résonance magnétique
J	Jours
Kcal	Kilocalorie
Kg	Kilogramme
L	Litres
LC-MS-MS	Chromatographie en phase liquide - Spectrométrie de masse en tandem
MAA	Mélange d'acides aminés
MAAI	Maleylacetoacetate isomerase deficiency
NASH	Stéato-hépatite non alcoolique
mg	Milligramme
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MHM	Maladies héréditaires du Métabolisme
min	Minutes
ml	Millilitres
NE	Nutrition entérale
NFS	Numération formule sanguine
NN	Néonatal
NP	Nutrition parentérale
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione = nitisinone
1-25 OHD et 25- OHD	Hydroxy vitamine D
P	Protéines
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PAI	Projet accueil individualisé
PAL	Phosphatases alcalines
PALF	Pediatric acute liver failure
PEC	Prise en charge
pH	Potentiel hydrogène
PMI	Protection maternelle infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
Phe	Phénylalanine
PTH	Parathormone
RNP	Références Nutritionnelles pour la Population
S/	Sans
SA	Succinylacétone
Se	Sélénium
SFDN	Société Française de Dépistage Néonatal
SFEIM	Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme
T	Thymine
TDHA	Trouble du déficit de l'attention
TDM	Tomodensitométrie
TH	Transplantation hépatique
TP	Taux de prothrombine
Tx	Taux
Tyr	Tyrosine
VMO	Vitamines, minéraux, oligoéléments
Zn	Zinc

μ	Micro
%	Pourcent

2 Synthèse à destination du médecin traitant

La tyrosinémie héréditaire de type I (HT-1) est une maladie autosomique récessive rare touchant le catabolisme de l'acide aminé tyrosine. Elle est due à un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Cette maladie se manifeste habituellement par l'association d'une atteinte hépatique, rénale et cérébrale pouvant coexister chez un même patient.

Les premiers symptômes débent dans la majorité des cas avant l'âge de 6 mois par une insuffisance hépatique aiguë associée à une atteinte rénale. Plus rarement, les premiers symptômes sont notés à un âge plus tardif au-delà de l'âge de 1 an, pouvant associer une cirrhose, une insuffisance hépatique, une atteinte tubulaire rénale et un rachitisme hypophosphatémique. Tous les enfants atteints de tyrosinémie de type I présentent un risque élevé de carcinome hépato cellulaire (CHC), qui peut, rarement, être le symptôme révélateur.

Les éléments biologiques d'orientation sont une diminution du taux de prothrombine (TP), une diminution de l'ensemble des facteurs de la coagulation et de l'albumine, liée à l'insuffisance hépatocellulaire, et non corrigée par l'administration de vitamine K, une augmentation très importante des phosphatases alcalines, une augmentation modérée des transaminases, une thrombopénie et une anémie (δ ALA étant un inhibiteur de la synthèse de l'hème), et une élévation majeure de l'alpha-fœtoprotéine sérique (AFP). On peut également observer des signes de tubulopathie avec une phosphaturie et une glycosurie.

L'échographie hépatique montre souvent un foie hétérogène avec des zones hyperéchogènes de stéatose, un aspect multinodulaire pouvant être interprété comme un foie d'allure tumorale. Des signes d'hypertension portale peuvent être présents au diagnostic. L'échographie abdominale peut aussi retrouver des anomalies extra-hépatiques, notamment rénales, telles qu'une néphromégalie, une néphrocalcinose, un cortex rénal hyperéchogène.

Le diagnostic spécifique est confirmé par la présence de succinylacétone (SA) dans les échantillons d'urine prélevés avant tout traitement.

Le traitement consiste à associer la nitisinone et un régime alimentaire strict contrôlé en phénylalanine (précurseur de la Tyrosine).

Le traitement par nitisinone doit être débuté dès que le diagnostic de tyrosinémie de type I est porté. La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 prises par jour chez les enfants de moins de 20 kg. L'efficacité du traitement par nitisinone est jugée sur la concentration de la succinylacétone urinaire qui doit être rapidement normalisée (habituellement < 24 heures) (c'est-à-dire obtenir soit un taux indétectable, soit un taux dans les valeurs normales pour le laboratoire). Lors de l'instauration de la nitisinone, en phase d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence d'amélioration après une semaine de traitement à une posologie de 1 mg/kg/j, la posologie peut être augmentée à 2 mg/kg/j. En l'absence d'amélioration à cette posologie le recours à une transplantation hépatique devra être discuté.

La prise en charge nutritionnelle et le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I doivent être assurés par une équipe médicale et diététique spécialisée dans la prise en charge de la tyrosinémie de type I en collaboration avec le médecin traitant, l'équipe médicosociale, médico psychologique, ... Le but du traitement est de maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans des « limites admises et définies par les experts » (non toxiques \leq à 400 μ mol/L), tout en assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante et les besoins d'entretien nécessaires chez l'adulte. Ainsi, chaque patient atteint de tyrosinémie de type I a sa propre tolérance en tyrosine. Elle est définie par la quantité journalière maximale de protéines naturelles (Phe/Tyr) que le patient peut consommer, tout en maintenant une tyrosinémie dans la cible (\leq à 400 μ mol/L).

Après une période initiale de surveillance fréquente, les patients stables sont suivis tous les 3 mois la première année par un dosage des acides aminés plasmatiques, de SA urinaire, de nitisinone et d'AFP.

Si la situation est stable, une échographie abdominale et un taux d'AFP sont réalisés tous les 6 mois et une IRM abdominale de manière annuelle, plus fréquemment en cas d'anomalie radiologique et/ou de ré-ascension ou de non normalisation du taux d'AFP.

Si un carcinome hépatocellulaire est suspecté par l'imagerie et/ou en raison d'une élévation de l'alpha-fœtoprotéine, la transplantation hépatique est discutée.

Cette maladie sera ajoutée prochainement au panel du dépistage néonatal en France.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs :

Les objectifs principaux seront de :

- Evoquer et confirmer le diagnostic à partir des signes cliniques et biologiques
- Evaluer la gravité du patient (réanimation)
- Définir la prise en charge thérapeutique symptomatique et spécifique d'urgence
- Etablir le niveau métabolique de contrôle souhaité
- Etablir le protocole de surveillance

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence et de compétence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme ou de la Filière Foie
- Pédiatres réanimateurs
- Pédiatres hépatologues
- Pédiatres néphrologues
- Pédiatres neurologues
- Ophtalmologues
- Biologistes
- Radiologues
- Généticiens
- Pharmaciens
- Pédiatres, médecins traitants, PMI
- Infirmier, psychologue, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient

3.3 Introduction : Physiopathologie de la tyrosinémie type I

La tyrosinémie héréditaire de type I (HT-1) est une maladie rare touchant le catabolisme de l'acide aminé tyrosine, due à un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH) codée par le gène *FAH* (Grompe 2001). Cette enzyme est l'étape terminale du catabolisme de la tyrosine.

C'est une maladie autosomique récessive entraînant une insuffisance hépatique avec des comorbidités rénales et neurologiques, et un risque à long terme de carcinome hépatocellulaire.

3.4 Circonstances de découverte : Présentation clinique

3.4.1 Signes cliniques au diagnostic

Il existe différentes formes selon l'âge de début (Chakrapani, Gissen, et McKiernan 2012) :

- **Une forme aiguë**, la plus fréquente, révélée après les 15 premiers jours de vie et avant l'âge de 12 mois. Elle correspond à une insuffisance hépatique aiguë, plus sévère si elle débute avant 2 mois, et un déficit des fonctions de synthèse hépatique. Il n'existe pas de forme symptomatique avant 15 jours de vie.
- **Une forme subaiguë**, plus frustre, révélée après l'âge de 6 mois. Cette forme s'associe à certains de ces signes cliniques : atteinte hépatique plus modérée, un retard de croissance, une hépato-splénomégalie, une coagulopathie, un rachitisme hypophosphatémique, et des signes neurologiques comme des crises pseudo porphyriques.
- **Une forme chronique** révélée après l'âge de 6 mois par une atteinte hépatique et/ou rénale, et des troubles neurologiques comme des crises pseudo porphyriques. Un foie cirrhotique est souvent déjà présent au diagnostic.

	Forme aiguë (< 12 mois)	Forme subaiguë (après 6 mois)	Forme chronique (après 6 mois)
Progression	Rapide	Rapide	Lente
Espoir de survie sans traitement	0-1 an	0-1 an	0-10 ans
Symptômes caractéristiques	Insuffisance hépatique Hépatomégalie Syndrome hémorragique	Insuffisance hépatique Hépatomégalie Ecchymoses faciles Rachitisme Ralentissement de la croissance pondérale Crise aiguë pseudo-porphyrique	Cirrhose Rachitisme Tubulopathie Retard de croissance staturopondérale Crise aiguë pseudo-porphyrique
Principale cause de décès	Insuffisance hépatique Hémorragies récidivantes	CHC Insuffisance hépatique	CHC Crise pseudo-porphyrique

Tableau 1 | D'après Morrow et Tanguay 2017 (Morrow et Tanguay 2017)

3.4.2 Signes cliniques et biologiques : atteinte d'organes

3.4.2.1 Hépatiques

La tyrosinémie de type I se manifeste habituellement par l'association d'atteintes de 3 organes, pouvant coexister chez un même patient : hépatique, rénale et neurologique (de Laet et al. 2013) (Scott 2006).

Dans certaines situations moins fréquentes, la présentation clinique initiale peut être dominée par une tubulopathie ou par une crise pseudo-porphyrique, mais dans ces situations, il existe toujours une atteinte hépatique associée et de sévérité variable (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001) (G. A. Mitchell et Yang 2017).

Le diagnostic est exceptionnellement réalisé chez l'adulte (F. J. van Spronsen et al. 1994) (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001) (G. A. Mitchell et Yang 2017).

En l'absence de screening néonatal, la tyrosinémie héréditaire de type 1 se présente souvent par une insuffisance hépatocellulaire aiguë dès les premières semaines de vie et s'accompagne d'ascite, de vomissements, d'un ictère (souvent modéré et à prédominance de bilirubine non conjuguée) et parfois de saignements digestifs. Sur le plan biologique, les transaminases et Gamma-GT (GGT) sont peu élevées mais les PAL et l'AFP sont très élevées, l'insuffisance hépatocellulaire est profonde (Mayorandan et al. 2014a). Les malades peuvent avoir une odeur caractéristique de « chou bouilli ». L'échographie abdominale montre un foie nodulaire ainsi qu'une néphrocalcinose.

- **Formes aiguës (ou subaiguës)**

Une insuffisance hépatique sévère peut débuter dans les 12 premiers mois. Les patients présentent alors une hépatomégalie souvent ferme, de volume modéré avec une ascite, des œdèmes et parfois une splénomégalie dans un contexte de difficultés alimentaires, vomissements et d'irritabilité (Morrow et Tanguay 2017). Les signes habituels d'encéphalopathie hépatique ne sont pas perceptibles à cet âge (Zellos et al. 2022). Hyperbilirubinémie et ictère sont souvent modestes ou inexistantes au début pour se majorer plus tardivement (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

Les transaminases et les GGT sont souvent peu élevées ce qui contraste avec l'effondrement des facteurs de la coagulation (non corrigé par l'administration de vitamine K), l'hypoalbuminémie et l'élévation importante de l'AFP et des phosphatases alcalines. Ce dernier paramètre reflète la tubulopathie de Fanconi toujours associée avec hyperphosphaturie, hyperamminoacidurie, glycosurie, hypophosphatémie et rachitisme vitamino-résistant (Maiorana et al. 2014).

L'absence d'hyperbilirubinémie ne doit pas exclure une tyrosinémie de type I. Inversement une insuffisance hépatique modérée avec ictère rapidement progressif va plutôt contre une tyrosinémie de type I (Halac, Dubois, et Mitchell 2017). L'hypoglycémie peut être en rapport avec l'insuffisance hépatique et/ou un hyperinsulinisme associé.

Cette insuffisance hépatique évolue rapidement et peut conduire au décès dans les 12 premiers mois de vie. Certains patients ont une progression subaiguë avec des symptômes similaires à la forme aiguë mais une progression plus lente révélant la maladie après 6 mois (F. J. van Spronsen et al. 1994).

- **Formes chroniques**

Cette présentation correspond aux formes découvertes après l'âge de 6 mois. Le tableau clinique est dominé par un retard de croissance et les conséquences de la tubulopathie. Dans cette forme, l'atteinte hépatique est plus progressive, marquée par une hépatomégalie irrégulière et ferme (cirrhose) avec des signes d'hypertension portale. Mais des épisodes d'insuffisance hépatique peuvent survenir dans un contexte d'infection ou d'autre stress. Des épisodes aigus de crise neurologique pseudo-porphyrique peuvent aussi révéler ou compliquer la maladie. Certains auteurs ont pu noter une hypotonie en rapport avec une neuropathie périphérique. Quelques rares patients ont une évolution prolongée au cours de laquelle la cirrhose et la tubulopathie se développent insidieusement jusqu'à la fin de l'adolescence (G. A. Mitchell et Yang 2017) (Halac, Dubois, et Mitchell 2017). Histologiquement, les lésions de cirrhose sont initialement micronodulaire puis coexistent des aspects macronodulaires pour évoluer vers une cirrhose macronodulaire (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

- **Bilan biologique**

Le bilan biologique sanguin de routine montre :

- Une diminution du taux de prothrombine (TP), de l'ensemble des facteurs de la coagulation (le facteur V diminue en dernier) non corrigée par l'administration de vitamine K, et de l'albumine liée à l'insuffisance hépatocellulaire.
- Une augmentation très importante des PAL (qui contraste avec une activité GGT normale ou peu augmentée) et modérée des transaminases.
- Une thrombopénie et une anémie (δ -ALA inhibiteur de la synthèse de l'hème)
- Une élévation majeure de l'alpha-foetoprotéine sérique (AFP).
- On peut également observer des signes de tubulopathie avec hypophosphatémie, phosphaturie et glycosurie (cf 2.4.2.2)

- **Imagerie**

L'échographie hépatique montre souvent un foie hétérogène avec des zones hyperéchogènes de stéatose, le foie peut être d'aspect multinodulaire, cirrhotique, pouvant être interprété comme un foie d'allure tumorale. Des signes d'hypertension portale peuvent être présents au diagnostic. L'échographie abdominale peut aussi retrouver des anomalies extra-hépatiques : reins (néphromégalie, néphrocalcinose, cortex rénal hyperéchogène), pancréas (hypertrophie/hyperéchogénicité du pancréas) (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

Dans les formes plus avancées, les radiographies osseuses montrent des signes de rachitisme.

- **Diagnostics différentiels d'IHA aiguë du nouveau-né**

Les différentes causes d'insuffisance hépatique en pédiatrie sont très diverses et peuvent varier en fonction de l'âge et l'origine géographique. Elles regroupent les pathologies d'origine infectieuse, métabolique, toxique, dysimmunitaire, maligne ou vasculaire, avec une prédominance de maladies métaboliques chez le nourrisson (Zellos et al. 2022).

Chez le nouveau-né et le nourrisson ces causes se répartissent comme suit :

- Causes métaboliques 1/4 des cas (R. H. Squires et al. 2006) (Durand et al. 2001)
- Causes non métaboliques 1/3 des cas
- Hémochromatose néonatale 10% des cas (Sundaram et al. 2011) (Durand et al. 2001)
- Cause indéterminée 1/4 des cas (R. H. Squires et al. 2006) (Durand et al. 2001) (Di Giorgio et al. 2017) (Sundaram et al. 2011)

Les principales causes métaboliques sont la galactosémie (24%), les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale (23%), les tyrosinémies (14%) puis les déficits du cycle de l'urée (6%), les déficits d'oxydation des acides gras et la maladie de Niemann Pick C (3%) puis de très nombreuses autres causes. Parmi les causes non métaboliques, on note les infections (HSV1/2, entérovirus) (44%), l'ischémie (26%), les atteintes immuno-hématologiques (lymphohistiocytose, leucémie) (14%), les causes toxiques (paracétamol) (10%) et autres (insuffisance surrénalienne, auto-immunes, vasculaires, insuffisance hépatique aiguë récurrente (NBAS)...) 7%.

Le diagnostic différentiel d'une tyrosinémie de type I est discuté selon l'âge et le type de présentation : insuffisance hépatocellulaire, atteinte hépatique avec cirrhose ou carcinome hépatocellulaire, atteinte tubulaire rénale, crises pseudo-porphyriques...

3.4.2.2 Néphrologiques

Les signes néphrologiques sont variables et dépendent en grande partie de l'âge au diagnostic. Les principales anomalies sont une tubulopathie qui peut être associée à un rachitisme hypophosphatémique, une néphromégalie, une néphrocalcinose. Dans les formes diagnostiquées après l'âge de 6 mois, les symptômes rénaux peuvent être le signe d'appel diagnostique en dehors de l'atteinte hépatique.

- **Tubulopathie**

Il s'agit d'une tubulopathie proximale, de type syndrome de Fanconi. Elle peut survenir plus tardivement, dans les formes subaiguës ou chroniques, et être révélée par un rachitisme hypophosphatémique avec déformation osseuse, un retard de croissance ou des épisodes de déshydratation. Les principales anomalies constatées sont une hypokaliémie, une hypophosphatémie, une hypocalcémie, une acidose métabolique tubulaire rénale, une glycosurie, une hyperphosphaturie, une hypercalciurie, une protéinurie de faible importance, tubulaire ou mixte, et une amino-acidurie.

- **Néphromégalie**

Le diagnostic de néphromégalie peut être fait en raison de douleurs abdominales, d'un inconfort digestif, d'une distension abdominale, d'une constipation, de la palpation d'une masse abdominale ou fait sur une échographie réalisée pour une autre raison, en cas d'atteinte hépatique notamment. Elle est souvent observée après l'âge de 6 mois. La néphromégalie est hyperéchogène, avec néphrocalcinose possible.

- **Biologie rénale**

La biologie sanguine et urinaire, réalisée le jour même, recherchera des signes de tubulopathie, ainsi que des anomalies pouvant orienter vers les diagnostics différentiels.

Biologie sanguine :

- Gaz du sang (pH, bicarbonates)
- Urée, créatinine, glycémie
- Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
- Acide urique
- Calcium, phosphore, magnésium, calcium ionisé
- PTH, 25 OHD, 1-25 OHD
- Protidémie, albuminémie
- Carnitine libre et totale

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- pH, osmolarité urinaire
- Sodium (FE sodium), potassium (GTTK), chlorure
- Acide urique
- Phosphaturie et taux de réabsorption du phosphate : $[1 - (\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphates sériques} \times \text{créatinine urinaire})] \times 100$
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Magnésium
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie, $\beta 2$ microglobulinurie
- Chromatographie des acides aminés urinaires

- **Imagerie**

Echographie rénale – On y recherche une néphromégalie bilatérale, hyperéchogène, une néphrocalcinose.

Radiographie – Des radiographies osseuses du poignet et du thorax sont recommandées en cas de tubulopathie (hypophosphatémie notamment), afin de rechercher des signes de rachitisme.

- **Diagnostiques différentiels néphrologiques**

Les principaux diagnostics différentiels, d'un point de vue néphrologique, sont toutes les maladies entraînant un syndrome de Fanconi avec des signes de tubulopathie proximale, par exemple : cystinose, glycogénose, galactosémie, cytopathie mitochondriale, fructosémie, acidose tubulaire distale, maladie de Dent, syndrome de Lowe, certains médicaments ou intoxications.

Les néphromégalias hyperéchogènes peuvent avoir des étiologies variées : tumeurs rénales, polykystoses rénales autosomiques récessives ou dominantes en fonctions de l'âge, dysplasies rénales, néphronophtise, oxaloses primitives...

3.4.2.3 *Signes neurologiques*

Les enfants de plus de 6 mois non traités par nitisinone peuvent développer des crises neurologiques aiguës s'apparentant à une crise porphyrique aiguë. Ces crises peuvent être déclenchées par un facteur infectieux et durer jusqu'à une semaine. Elles entraînent douleurs abdominales, douleurs neuropathiques, opisthotonos, confusion, crise convulsive et neuropathie périphérique aiguë. La neuropathie a une présentation et une évolution progressive ascendante similaire à un syndrome de Guillain-Barré d'évolution rapide allant jusqu'à une tétraparésie flasque avec paralysie diaphragmatique et nécessité de ventilation assistée (G. Mitchell et al. 1990). Ces crises évoluent rarement jusqu'au décès (F. J. van Spronsen et al. 1994). Aujourd'hui, ces crises ne surviennent que chez des patients qui interrompent leur traitement par nitisinone de manière prolongée (plus d'une semaine) (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020).

3.4.2.4 Signes osseux

Les signes cliniques osseux sont liés à l'atteinte rénale (atteinte tubulaire proximale), se traduisant par des signes de rachitisme, plutôt visibles dans les formes subaiguës et chroniques.

Les signes de rachitisme sont présents (déformations osseuses, signes radiologiques et biologiques avec élévations des phosphatases alcalines) avec valeur sanguine de 25(OH) vitamine D non déficitaire.

Il est ainsi important de rechercher une tyrosinémie de type I devant tout tableau de rachitisme hypophosphatémique.

3.4.2.5 Signes ophtalmologiques

Un examen ophtalmologique initial est recommandé.

Les signes ophtalmologiques sont des signes d'atteinte de la cornée en lien avec l'élévation du taux de tyrosine plasmatique. Les signes cliniques sont des signes de kératite avec douleurs, photophobie, larmoiement, rougeur. Ces manifestations peuvent apparaître dès que les taux de tyrosine plasmatique sont supérieurs à 600 µmol/L. Ces manifestations régressent avec la diminution du taux de tyrosine plasmatique.

3.4.2.6 Signes cardiologiques

La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique prédominant sur le septum a été rapportée (Arora et al. 2006). Elle est dans la majorité des cas asymptomatique et résolutive avec la mise en place de la nitisinone et du régime ou suite à une transplantation hépatique.

3.4.3 Confirmation diagnostique

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude métabolique et génétique du patient.

3.4.3.1 Confirmation diagnostique : métabolique

La fumaryl acétoacétase hydrolase (FAAH) intervient dans le catabolisme de la tyrosine et son déficit au niveau hépatique et rénal est associé à l'accumulation en amont de maleyl acétoacétate, de fumaryl acétoacétate et, par condensation de ces métabolites à la production de composés toxiques, le succinylacétoacétate et la succinylacétone (SA). L'accumulation de SA inhibe la delta-aminolévulinate-hydratase (porphobilinogène synthase) entraînant l'accumulation en amont d'acide delta-aminolévulinique (δ -ALA). Les métabolites toxiques produits (SA et δ -ALA) sont éliminés dans les urines.

L'orientation diagnostique peut s'effectuer à partir de la chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp) et de la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu) prélevées avant tout traitement, lequel peut négativer les paramètres en quelques heures.

La CAAp montre en général une forte élévation de la tyrosine, de la méthionine et de la phénylalanine témoin de l'atteinte hépatique. Toute augmentation de la tyrosine plasmatique justifie la réalisation d'une CAOu à la recherche de SA.

La CAAu traduit l'atteinte tubulaire (hyperaminoacidurie).

La CAOu, montre une excrétion massive des dérivés 4-OH-phényl-lactique et 4-OH-phényl-pyruvique, 4-OH phényl-acétique, la présence de N-Acétyl-Tyrosine et N-Lactyl-Tyrosine et détecte la SA sans la quantifier.

La présence de SA et de ses métabolites est pathognomonique de la tyrosinémie de type I.

La SA doit être quantifiée dans les urines, par spectrométrie de masse après séparation chromatographique (GC-MS, LC-MS-MS).

Les modalités d'envoi et les laboratoires spécialisés sont cités dans l'annexe 1.

A ce jour, 1 cas de tyrosinémie « silencieuse » avec absence de SA et des autres métabolites a été publiée (Blackburn et al. 2016).

En cas de forte suspicion sur des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et en l'absence de SA, une étude génétique doit être proposée.

L'élévation de la δ -ALA dans les urines est également un reflet de l'accumulation de SA et est associée aux crises pseudo-porphyriques, mais ce paramètre n'est pas spécifique de la tyrosinémie de type I et ne doit pas être mesuré isolément.

La mesure de l'activité FAAH (biopsie hépatique, fibroblastes, lymphocytes) n'est plus réalisée en France actuellement.

3.4.3.2 Confirmation diagnostique : génétique

- **Mutations du gène FAH : biologie moléculaire**

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique à transmission autosomique récessive par déficit enzymatique de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH), qui intervient dans le catabolisme de la tyrosine. Le déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase est lié à des mutations du gène *FAH*.

Le gène *FAH* codant la FAAH contient 14 exons codants et est situé sur le chromosome 15.

Plus d'une centaine de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été identifiées à ce jour. Certaines mutations sont des mutations fréquentes du fait d'un effet fondateur selon les zones géographiques. Les 2 mutations les plus fréquemment identifiées en France sont la c.554-1G>T (51% ; Europe du sud/Afrique du nord) et la c.1062+5G>A (7% France ; 86% Canada). En France, 42 % des mutations sont donc des mutations privées (29% de mutations faux sens, 10% de mutations non-sens ou d'épissage non fréquentes et 1% de délétions d'un ou plusieurs exons).

Dans la littérature, il n'est pas mis en évidence de corrélation entre le type de mutation et l'expression phénotypique de la maladie.

Il a été rapporté un variant pseudo déficient du gène *FAH* (c.1021C>T ; p.(Arg341Trp)). Les patients porteurs de ce variant et d'un variant pathogène en trans éliminent des concentrations modérées de SA dans les urines et restent asymptomatiques sans traitement (Yang et al. 2018).

- **Diagnostic génétique**

La présence de SA dans les urines signe le diagnostic de tyrosinémie type I. Le diagnostic moléculaire sera réalisé par la recherche de mutations bi-alléliques sur le gène de la fumaryl-acétoacétate hydrolase (FAAH).

Pour réaliser ce test génétique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin (tube EDTA) pour le cas index et ses deux parents. Cette étude est indispensable pour pouvoir proposer un conseil génétique et un diagnostic prénatal ou préimplantatoire aux familles.

La transmission de la maladie est autosomique récessive avec un risque de 25% de récurrence à chaque grossesse d'un couple ayant eu un premier enfant atteint. Dans la mesure où il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype, la maladie peut se présenter sous des formes différentes (aigüe ou chronique) au sein d'une même famille (6). Il est donc indispensable de proposer un dépistage de cette pathologie dans la fratrie du cas index afin de pouvoir proposer une prise en charge la plus précoce possible.

- **Diagnostic prénatal**

Avant d'envisager un diagnostic prénatal, il est nécessaire qu'une consultation de conseil génétique ait été préalablement réalisée chez le cas index et chez ses deux parents. La proposition d'un diagnostic prénatal est discutable depuis l'amélioration du pronostic sous nitrofurantoin. La décision doit donc être discutée au cas par cas avec les familles, en lien avec un CPDPN. La détection de mutations sur l'ADN foetal est réalisée à partir d'une biopsie de trophoblastes ou d'une ponction de liquide amniotique (Rafati et al. 2016).

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) peut également être proposé pour les couples à risque.

3.4.4 Annonce diagnostique

L'annonce diagnostique se fait en plusieurs étapes : d'abord lors de la suspicion, puis au moment de la confirmation (présence de SA urinaire). Il convient d'insister sur le caractère traitable de la maladie tout en laissant entrevoir 1) le risque (faible) de non réponse immédiate à la nitisinone et le recours à la transplantation hépatique d'urgence, 2) la possibilité du recours à la transplantation hépatique à moyen/long terme en cas de nodules hépatiques avec ré-ascension de l'AFP et 3) les complications à long terme et en particulier les difficultés neuropsychologiques.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Etablir le protocole de prise en charge des patients atteints de tyrosinémie de type I en phase aiguë puis en chronique sur le plan médicamenteux et diététique
- Définir les niveaux de contrôle métabolique souhaités
- Préciser les indications de transplantation hépatique
- Définir la prise en charge des patients adultes
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I
- Organiser la prise en charge d'un nouveau-né atteint à la naissance (DAN)

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence et de compétence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme (cf liste en annexe 2)
- Pédiatres réanimateurs
- Hépatologues pédiatres et d'adultes
- Néphrologues pédiatres et d'adultes
- Neurologues pédiatres et d'adultes
- Ophtalmologues
- Biologistes
- Radiologues
- Généticiens
- Pharmaciens
- Gynécologues Obstétriciens
- Psychologues, neuropsychologues
- Chirurgiens greffeurs/ équipe greffe hépatique
- Pédiatres, médecins traitants, médecins scolaires, PMI
- Infirmier et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien...
- Assistant social
- Médecins d'adulte greffeur et hépatologues pour suivi après transition (+/- métaboliciens adultes)

4.3 Prise en charge thérapeutique en phase aiguë

4.3.1 Traitement médicamenteux spécifique: nitisinone

4.3.1.1 Généralités

Le traitement spécifique de la tyrosinémie de type I est actuellement la nitisinone = 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (nom commercial ORFADIN® et génériques). Les médicaments à base de nitisinone disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour l'utilisation dans la tyrosinémie de type I chez l'adulte et l'enfant (quel que soit l'âge).

La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine (permettant la transformation du 4-OH-phénylpyruvate en acide homogentisique). L'inhibition de cette enzyme permet d'éviter l'accumulation des métabolites toxiques (maleylacétoacétate, fumarylacétoacétate puis succinylacétone) et ainsi l'apparition des manifestations de la maladie.

Cependant, cette inhibition entraîne également une accumulation de tyrosine potentiellement toxique sur le plan oculaire, cutané, et neuropsychologique. Ainsi, le traitement par nitisinone doit être associé à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine (la phénylalanine étant un précurseur de la tyrosine) c'est-à-dire un régime hypoprotidique de façon à ce que la concentration plasmatique en tyrosine soit maintenue à des valeurs acceptables.

Le traitement par nitisinone permet de prévenir et traiter les complications néphrologiques (tubulopathie proximale, néphropathie chronique), osseuses (rachitisme hypophosphatémique), neurologiques (crise neurologique aiguë) de la maladie. Sur le plan hépatique, le traitement par nitisinone prévient et traite le plus souvent l'insuffisance hépatocellulaire mais peut ne pas empêcher le développement d'un CHC essentiellement dans les formes de diagnostic tardif.

4.3.1.2 Mise en route du traitement médicamenteux en urgence

Le traitement par nitisinone doit être débuté dès que le diagnostic de tyrosinémie de type I est porté. La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 prises par jour chez les enfants de moins de 20 kg. (Cf annexe 3)

L'efficacité du traitement par nitisinone est jugée sur la valeur de la succinylacétone urinaire qui doit être normalisée (c'est-à-dire soit un taux indétectable soit un taux dans les valeurs normales pour le laboratoire). La réponse au traitement (négativation de la SA) est habituellement rapide (< 24 heures).

Si la succinylacétone reste détectable, il faut s'assurer de la bonne observance du traitement. Si la bonne observance est certaine, la posologie de nitisinone devra être augmentée en sachant que la posologie de 2 mg/kg/jour est considérée comme la posologie maximale utilisable.

L'amélioration des autres anomalies biologiques est plus lente : l'amélioration de la fonction hépatique (facteur V) peut prendre en moyenne une semaine, avec normalisation des fonctions de synthèse entre 3 semaines et un mois. La correction des anomalies en lien avec l'atteinte rénale (acidose métabolique, hypophosphorémie, hyperaminacidurie) peut prendre plusieurs semaines, la normalisation de l'alpha-foetoprotéine va prendre plusieurs mois (la demi vie de l'AFP est d'environ 3 semaines)

Ainsi, lors de l'instauration de la nitisinone en phase d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence d'amélioration après une semaine de traitement à une posologie de 1 mg/kg/j la posologie peut être augmentée à 2 mg/kg/j. En l'absence d'amélioration à cette posologie le recours à une greffe devra être discuté.

Le taux de survie des nourrissons traités par nitisinone et régime est supérieur à celui des nourrissons traités par TH (Paradis et al. 1990) (Yandza, Gauthier, et Valayer 1994).

4.3.2 Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et de ses complications

4.3.2.1 Définition de l'IHA et généralités

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA) du nouveau-né et du nourrisson est caractérisée par un désordre multi-systémique avec altération sévère des fonctions hépatiques associée ou non à une encéphalopathie hépatique (EH). Le tableau d'insuffisance hépatique résulte des conséquences multi-viscérales de la dysfonction sévère des fonctions de synthèse et de détoxification du foie. Elle est responsable d'une mortalité >70% en l'absence de prise en charge spécifique et/ou de transplantation hépatique.

Le groupe anglo-saxon *Pediatric Acute Liver Failure* (PALF) utilise la définition suivante : (Zellos et al. 2022) (J. E. Squires et al. 2022)

- TP (Prothrombine Time) \geq à 15 secondes ou INR (international normalized ratio) \geq à 1.5, TP < 50% non corrigé par l'administration parentérale de vitamine K1, en présence d'une encéphalopathie hépatique (EH) ou un TP (Prothrombine Time) \geq à 20 secondes ou INR \geq à 2, TP < 30 % non corrigé par l'administration parentérale de vitamine K1, avec ou sans encéphalopathie hépatique.
- Anomalies de la biologie hépatique
- Absence d'atteinte hépatique antérieure connue.

En pédiatrie certaines causes d'IHA entraînent peu ou pas d'ictère et il faudra être vigilant chez le nouveau-né et le nourrisson, l'EH peut être tardive et/ou difficile à diagnostiquer et devenir létale en quelques heures en particulier chez le jeune enfant.

L'EH a été gradée en 4 stades cliniques et 5 stades électriques qui ont une valeur pronostique (Devictor et al. 1992) (cf Annexe 4).

L'IHA est une urgence médicale dont la gravité est liée au risque évolutif vers une forme sévère qui compromet le pronostic vital. Dans ces cas les plus sévères, sans réponse au nitroprussiate, la transplantation hépatique (TH), quand elle est possible, peut constituer le seul traitement efficace.

En cas d'IHA, la démarche diagnostique doit être conduite en urgence et doit être d'emblée exhaustive afin d'identifier le plus rapidement les causes traitables et celles qui contre-indiquent la transplantation hépatique.

4.3.2.2 Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire

La prise en charge en réanimation a pour but de limiter les dysfonctions d'organes secondaires à l'IHA jusqu'à la récupération spontanée ou la transplantation hépatique (Zellos et al. 2022) (J. E. Squires et al. 2022).

- **Présentation clinique – généralités :**

La symptomatologie est non spécifique chez le nouveau-né et peut se résumer à une simple irritabilité, une altération de l'état général, un retard de croissance, des vomissements ou un refus d'alimentation. L'ictère est souvent modéré ou absent dans les IHA d'origine métabolique ou toxique. Les hypoglycémies sévères quant à elles témoignent d'une altération du métabolisme du glucose et peuvent entraîner des malaises et/ou des convulsions. La présence d'un syndrome hémorragique, le plus souvent d'origine digestive, est un critère de gravité (Tissières et al. 2008). L'hémodynamique peut être altérée précocement avec hypotension par effondrement des résistances vasculaires systémiques. L'encéphalopathie hépatique (EH) peut être absente, même en situation d'IHA sévère, ou se développer en quelques heures, quelques jours ou quelques semaines par rapport au début de l'IHA. Les signes d'EH sont non spécifiques chez le nouveau-né et nourrisson et peuvent se limiter à un changement de comportement précédant l'installation du coma.

- **Prise en charge en unités de soins intensifs**

L'IHA est une situation médicale extrêmement critique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire en réanimation (réanimateur, hépatologue, métabolicien...) et l'entrée en contact avec une équipe pratiquant la transplantation hépatique. L'aggravation rapide menaçant le pronostic vital est imprévisible. Les enfants présentant des signes d'IHA doivent être transférés en unités de soins intensifs dès que le TP et facteur V sont < 50%. Une prise en charge précoce permet de prévenir et/ou de traiter les complications possibles (syndrome

hépatorénal, EH, œdème cérébral, HTIC, saignements, infections, défaillance multi-viscérale) en espérant une récupération rapide et/ou une transplantation hépatique.

Une surveillance régulière est nécessaire : clinique de façon horaire, biologique toutes les 6 heures (TP et biologie hépatique complète) et un EEG à l'admission.

En cas de dégradation clinique et/ou biologique, le patient sera transféré dans un centre de transplantation.

Les traitements spécifiques de l'IHA sont détaillés dans l'annexe 5.

4.3.2.3 Traitements symptomatiques de l'IHA

Quelques consignes sont importantes à retenir de manière générale dans la prise en charge des IHA :

- Arrêt alimentaire initial
- Arrêt immédiat de tout médicament susceptible d'entraîner ou d'aggraver les troubles de la conscience
- Abstention initiale de perfusion de plasma frais congelé en l'absence de syndrome hémorragique ou de réalisation de gestes invasifs
- Restriction hydrique 2 ml/kg/h
- Eviter l'hyponatrémie pour éviter l'aggravation de l'œdème cérébral
- Prescription d'Inhibiteur de la pompe à protons
- Surveillance de l'équilibre acido-basique
- Maintien d'apports glucidiques autour de 15 mg/kg/min pour prévenir l'hypoglycémie
- Corriger l'hypophosphatémie (qui peut être profonde), l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie
- Assurer des apports caloriques adéquats par NE ou NP avec des apports protidiques entre 0.5 et 1g/kg/j après 24-48 h d'arrêt des protéines
- Eviction du lactose, galactose et du fructose
- Antibiothérapie IV si suspicion d'infection (bétalactamines) en association avec le Fluconazole
- Traitement par Aciclovir en cas de cytolysé importante (si doute initial sur HSV)

4.3.3 Traitement spécifique de la tubulopathie

Le traitement de la tubulopathie sera symptomatique avec supplémentation des différentes pertes en sodium, potassium, phosphore, bicarbonates pour atteindre des valeurs dans les normes.

Une hyperhydratation sera mise en place dès que possible, selon l'atteinte hépatique, pour réduire la néphrocalcinose. Celle-ci sera si possible per os et adaptée au poids, à l'âge du patient et aux pertes hydriques du patient, elle durera plusieurs semaines à plusieurs mois.

Le traitement curatif efficace de la tubulopathie et de l'atteinte rénale est la mise en place du traitement par nitisinone. La tubulopathie est le plus souvent réversible en quelques semaines avec le traitement par nitisinone et ce d'autant plus qu'il est mis en place précocement.

On diminuera ensuite progressivement les doses de supplémentation en s'adaptant aux ionogrammes.

4.3.4 Traitement diététique

4.3.4.1 Objectifs et principes du traitement diététique des patients atteints de tyrosinémie

La prise en charge nutritionnelle et le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I doivent être assurés par une équipe médicale et diététique spécialisée.

Objectifs

Le but du traitement est de maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans des « limites admises et définies par les experts » non toxiques, tout en assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante durant l'enfance et la couverture des besoins nutritionnels chez l'adulte.

Les objectifs du traitement diététique pour les patients atteints de tyrosinémie de type I consistent à :

- Maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans les limites fixées grâce à une limitation des apports en protéines, pourvoyeurs de tyrosine (Tyr) et phénylalanine (Phe), son précurseur
- Compléter les apports nutritionnels, avec une supplémentation par un mélange d'acides aminés dépourvus de Phe et Tyr afin d'assurer les besoins protéiques minimum. Ces mélanges contiennent le plus souvent les micronutriments (**VMO** = vitamines, minéraux, oligoéléments et éléments traces)
- Favoriser un anabolisme permanent en maintenant un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au poids, à l'activité physique/sportive et à la situation clinique du patient.

Les principes du traitement diététique

La tyrosine est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire uniquement apporté par l'alimentation, l'organisme n'étant pas capable de le synthétiser. Il est essentiellement le produit de la dégradation de la phénylalanine, son précurseur.

Les taux circulants de tyrosine reflètent un équilibre entre les apports alimentaires en protéines naturelles (contenant Phe et Tyr), l'anabolisme protéique et le catabolisme. Les taux plasmatiques de tyrosine et de phénylalanine, peuvent être équilibrés, en limitant les apports alimentaires de ces 2 acides aminés aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique.

Définir la tolérance

Chaque patient atteint de tyrosinémie de type I a sa propre tolérance en tyrosine. Elle est définie par la quantité journalière maximale de protéines naturelles (Phe/Tyr) que le patient peut consommer, tout en maintenant une tyrosinémie dans la cible (\leq à 400 $\mu\text{mol/L}$).

Les éléments du traitement diététique

Les protéines naturelles

- La phénylalanine et la tyrosine sont contenues dans toutes les protéines naturelles en proportions variables selon leur origine animale ou végétale. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient atteint de tyrosine type I, les aliments riches en protéines et donc en Phe et Tyr sont exclus de l'alimentation.
- L'apport indispensable de tyrosine sera assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait infantile pendant les premiers mois de vie, remplacé par des légumes, pommes de terre et fruits puis les produits laitiers à teneur faible en protéines et portionnés. L'idéal étant de maintenir un apport de protéines d'origine animale de 50% car de meilleure qualité nutritionnelle.
- Cet apport protidique, aussi restreint soit-il, doit être réparti tout le long de la journée, pour favoriser son utilisation dans des conditions physiologiques optimales.

Les mélanges d'acides aminés (MAA) ou équivalents protidiques (EP) :

- L'exclusion des aliments riches en protéines expose à des carences en divers nutriments tels que les autres acides aminés essentiels, certaines vitamines, minéraux et oligoéléments qui sont associés aux protéines animales.
- Pour atteindre le besoin total recommandé en protéines pour l'âge, l'alimentation du patient atteint de tyrosinémie de type I devra donc être complétée par l'utilisation de MAA qui, en dehors de la Phe et Tyr, contiennent tous les autres acides aminés essentiels dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf).
- La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les Références Nutritionnelles pour la Population (RNP) recommandées en fonction de l'âge (« EFSA Dietary reference values for the EU », s. d.).
- Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan biochimique, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance et l'adolescence.

- La composition en acides aminés, glucides, lipides, calories, 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, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.
- Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi. Ils sont variables dans leur texture et leur goût, que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes artificiels.
- Cette diversité de présentations permet d'adapter leurs choix en fonction de l'âge et des goûts de chaque patient, afin d'améliorer l'observance thérapeutique.
- Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), régis en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000, en application du 22 février 2019.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'Assurance Maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

Les aliments hypoprotidiques

- Pour assurer l'anabolisme, un apport énergétique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. C'est-à-dire certains produits constitués de sucres et/ou des graisses naturelles, mais aussi des aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés répondant à la législation des DADFMS.
- Ces aliments sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient, tout en aidant à l'observance, en se rapprochant d'une alimentation normale.
- Ils sont présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, de fromage, de pain, de farines, de biscuits, de pâtes, de riz, de chocolat et d'œufs ...
- Ils se présentent sous forme d'aliments dont la teneur en protéines est inférieure à 10% de la teneur en protéines du même aliment naturel.
- Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides, ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Les autres produits diététiques pharmaceutiques et médicaments à visée nutritionnelle

Les produits énergétiques glucidiques, lipidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour l'enrichissement des biberons et des préparations consommées *per os*, si nécessaire dans la petite enfance (Annexe 6).

Il existe des formules complètes de vitamines-minéraux-oligoéléments (VMO) qui sont réservées aux traitements des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) à régimes et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul nutritionnel pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non compliance à la prise d'un MAA, et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

En cas de déficit d'apport constaté lors du suivi (bilan nutritionnel ou biologique), le micronutriment déficitaire doit être supplémenté spécifiquement.

La prise en charge et la prescription des MAA, des aliments hypoprotidiques et autres produits diététiques doivent être réalisées par des équipes spécialisées, qui connaissent parfaitement leur composition.

4.3.4.2 *Mise en place du régime contrôlé en tyrosine en phase aiguë*

La quantité de protéines naturelles tolérée par le patient doit être définie au fil des semaines.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en tyrosine du patient, et le contrôle biochimique doit être strict toute la vie (taux plasmatique de Tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$)

Il apporte le maximum de protéines naturelles tolérées par le patient (médecine personnalisée). Cet apport variera en fonction de l'âge, de la croissance, et de la stabilité métabolique.

L'apport protidique total (protéines naturelles et MAA) définit le besoin minimum en dessous duquel les patients risquent une dénutrition protéique.

En phase aiguë:

Au moment de la découverte de la maladie, un régime hypoprotidique est mis en place, en raison de l'insuffisance hépatocellulaire. Puis, rapidement après le diagnostic et la mise sous traitement médicamenteux par nitisinone, on reprendra par paliers les protéines naturelles et on introduira les mélanges d'acides aminés (MAA) pour atteindre les besoins protidiques nécessaires pour l'âge.

L'introduction des protéines naturelles se fait par le biais du lait maternel ou d'une préparation pour nourrisson en augmentant progressivement les quantités sous contrôle des taux plasmatiques de tyrosine (taux cible \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$).

Cet apport sera complété par un mélange d'acides aminés dépourvus des précurseurs toxiques afin de couvrir les besoins nutritionnels.

L'allaitement maternel est possible et même recommandé, il peut être maintenu soit en complément, soit en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés.

En cas d'hypoglycémie persistante après correction de l'insuffisance hépatocellulaire (en relation probablement avec un hyperinsulinisme) on pourra enrichir l'alimentation en DM et limiter le temps de jeûne.

4.4 Prise en charge thérapeutique au long cours

4.4.1 Traitement médicamenteux spécifique : nitisinone

La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j. Il est recommandé d'administrer la dose en une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel $<$ à 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez ces patients.

Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 2 mg/kg/j notamment si les taux de succinylacétone urinaire ne sont pas convenablement contrôlés dès lors que la prise régulière du traitement est certaine.

La posologie à poursuivre tout au long de la vie est variable. Chez les enfants, il est recommandé de maintenir une posologie de 1 mg/kg/j. Cependant, l'utilisation d'une posologie inférieure tout en permettant le maintien d'un bon contrôle biologique (c'est-à-dire obtenir un taux de succinylacétone soit indétectable, soit dans les valeurs usuelles pour le laboratoire) est souvent possible chez les adolescents et les adultes (Chinsky et al. 2017). Ainsi des posologies de 0,55 mg/kg/j ont été utilisées tout en permettant un bon contrôle de la maladie. Il est ainsi recommandé de rechercher la posologie minimale en nitisinone permettant de conserver un bon équilibre biologique.

Certaines équipes adaptent la posologie du traitement en réalisant un dosage sanguin de nitisinone. Les concentrations plasmatiques en nitisinone recommandées sont comprises entre 35 et 60 $\mu\text{mol/L}$ (Chinsky et al. 2017), quel que soit le moment du prélèvement car sa $\frac{1}{2}$ vie est longue (52 heures).

4.4.2 Traitement au long cours néphrologique

Le plus souvent, la tubulopathie (dans les 3 mois) et l'atteinte rénale (néphromégalie et néphrocalcinose dans les 4 à 5 ans en fonction du degré de sévérité au diagnostic) disparaissent (ou régressent) une fois le traitement par nitisinone mis en place. Le traitement de la tubulopathie sera donc symptomatique, avec supplémentation des différentes pertes en sodium, potassium, phosphore, bicarbonates pour atteindre des valeurs dans les normes. On diminuera ensuite progressivement les doses de supplémentation en s'adaptant aux ionogrammes, pour les arrêter quand cela est possible.

4.4.3 Traitement diététique

En pratique, pour contrôler les apports en tyrosine, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. Annexe 7). Schématiquement, les trois catégories d'aliments seront les suivantes :

Les aliments interdits, de par leur teneur élevée en protéines: il s'agit des viandes, poissons, œufs, laits, certains féculents et produits céréaliers, légumineuses, fruits oléagineux, les produits laitiers à teneur élevée en protéines (fromage à pâte dure et molle)

Les aliments à contrôler : ces aliments apportent la quantité tolérée de protéines indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Ils devront être pesés. Il s'agit principalement du lait infantile, des produits laitiers à teneur pauvre en protéines*, des légumes, des pommes de terre, du riz et des fruits dans la petite enfance. On peut utiliser des systèmes de parts en grammes de protéines pour faciliter le calcul des menus, en prenant comme référence le consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM en 2009.

*Ces aliments pourront être complétés, en fonction de l'âge et de la tolérance, par des produits laitiers portionnables : fromages fondus à moins de 2 g de protéines/unité puis les laitages à moins de 4 g de protéines/unité pour les plus grands.

Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.

Les aliments à consommation libre, du fait de l'absence ou de leur faible apport de protéines (*inférieur ou égal à 0.5%*) : matières grasses autorisées, produits sucrés et certains produits vegan, auxquels sont ajoutés les aliments hypoprotidiques.

Leur consommation ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition.

Remarque : tout aliment contenant du L-aspartyl-L-phénylalanine méthylester (aspartame = E951) est interdit chez les petits, et plutôt déconseillé chez les plus grands. Par contre, la présence d'aspartame dans un médicament n'est pas une contre-indication formelle si ce médicament est indispensable à la bonne santé du patient.

4.4.3.1 Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système de parts ou de grammes de protéines

1 part de protéines équivaut à 1 g ou 2 g de protéines selon les centres et des tables de quantités de légumes et pommes de terre correspondantes, sont expliquées et remises aux familles.

Une formation sur la lecture de l'étiquetage nutritionnel est effectuée auprès des familles et/ou du patient.

Un contrôle du régime par le système de calcul avec les parts de protéines, facilite l'observance et la variété des menus compte-tenu de la législation actuelle, qui oblige les industriels à noter la teneur en protéines/100g d'aliments, dans les produits transformés, issus de l'agro-alimentaire.

Remarque :

On peut également contrôler l'apport en tyrosine en prescrivant des régimes quantifiés en phénylalanine.

L'éducation au contrôle des apports en protéines naturelles, se fait grâce au système de parts de phénylalanine à 20 mg/part, correspondant à un poids d'aliment donné. On utilise des mêmes outils que dans la phénylcétonurie. A noter qu'arriver à l'adolescence et compte tenu de l'augmentation de la tolérance protidique, il est plus facile pour le patient de compter en gramme de protéines, il faudra convertir le régime calculé initialement en parts de phénylalanine et expliquer aux familles le nouveau calcul du régime en protéines.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les apports nutritionnels du patient. Ces apports devront éviter toute carence ou catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

4.4.3.2 Les principales étapes de la vie

- **La diversification alimentaire**

Entre 4 à 6 mois, l'introduction des légumes et des fruits, entraîne une diminution des quantités de lait infantile/maternel apportées par le régime, pour ne pas dépasser la tolérance en tyrosine du patient. Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses autorisées, les aliments hypoprotidiques puis les produits sucrés autorisés.

Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût.

Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que l'enfant puisse adhérer pleinement à son régime (cf. annexe 6).

- **L'enfance**

L'enfance est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Les parents pèsent les aliments naturels autorisés. L'objectif est de tendre vers un équilibre entre les protéines animales et végétales. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en protéines (Phe et Tyr), mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance. Les apports en tyrosine (ou protéines naturelles) doivent être progressivement augmentés tant que les taux de tyrosine sanguins restent dans la fourchette recommandée pour l'âge ($\leq 400 \mu\text{mol/L}$) On recherchera la tolérance maximale en tyrosine du patient.

Les MAA devront être poursuivis en adaptant leurs formats et leurs quantités à l'âge et aux besoins nutritionnels du patient. Cette prise reste nécessaire car les apports en protéines naturelles ne correspondent pas aux apports protidiques recommandés pour l'âge, et permettent d'assurer une croissance optimale et l'absence de carences nutritionnelles.

Le rôle du diététicien est de s'assurer et d'optimiser la bonne compliance du régime. Il va accompagner et répondre aux questions pratiques des parents et/ou de l'enfant en leur donnant par exemple des recettes avec les aliments hypoprotidiques, en organisant des ateliers de cuisine, ... La gamme des aliments « vegan » souvent pauvres en protéines et d'accès facile sera proposée aux parents et/ou de l'enfant afin de diversifier les propositions alimentaires (cf Annexe 6).

- **L'adolescence**

La poursuite du régime et de la prise de MMA restent nécessaires à l'adolescence pour maintenir des taux de tyrosinémie $\leq 400 \mu\text{mol/L}$.

L'adolescence constitue un moment-clé dans la prise en charge du patient atteint de tyrosinémie de type I. Pendant cette période fragile de la vie, l'observance au régime est difficile à tenir de par les possibles écarts de consommation d'aliments riches en protéines, l'arrêt partiel, voire total de la consommation des MAA...

Le rôle du diététicien/ne est d'accompagner l'adolescent pour manger « **comme les autres** », **se rapprocher de l'alimentation de ses pairs**, et de lui donner des astuces pour faciliter le quotidien (trouver des éléments de motivation à la poursuite du régime : sport, qualité de la peau et des cheveux...), tout en le rendant autonome et participatif.

La difficulté à maintenir un régime continu à cet âge, en lien avec l'absence de signes cliniques à court terme peut nécessiter une aide psychologique qui pourra être proposée à l'adolescent et à sa famille en cas de difficulté à maintenir les taux de tyrosine plasmatique dans la cible.

Dans certains cas, l'augmentation des apports protidiques, qui reste modérée, permet de remplacer les pesées de légumes, de pommes de terre et de fruits par des repères sur des quantités visuelles ou en référence à des unités ménagères (assiette, bol, verre, cuillère à soupe...), en augmentant les quantités de lait ou de laitages (ce qui permet d'avoir des protéines d'origine animale qui sont de meilleure qualité nutritionnelle que les protéines d'origine végétale) et de petites quantités de produits céréaliers. Ces méthodes peuvent permettre une meilleure observance.

- **A l'âge adulte**

Le régime est à vie, il ne doit pas se relâcher à l'âge adulte, même si celui-ci est de plus en plus confronté à des difficultés pour maintenir son régime strict, notamment à l'extérieur de son domicile (travail, voyages, restauration...) ainsi que dans l'autonomisation de sa prise en charge.

L'adulte doit être capable d'évaluer visuellement ce qu'il peut manger en aliments autorisés, sans les peser systématiquement lorsqu'il n'est pas chez lui. Il doit pouvoir avoir avec lui des aliments hypoprotidiques (biscuits salés et/ou sucrés, biscottes...) ou des produits sucrés autorisés (boissons sucrées autorisées, etc...) pour compléter ses apports énergétiques.

La prise du mélange d'acides aminés est toujours indispensable et doit être fractionnée sur la journée.

Sa tolérance en tyrosine n'augmente plus puisque sa croissance est terminée mais l'objectif de tyrosinémie reste le même ($\leq 400 \mu\text{mol/L}$). L'adulte doit continuer son suivi de manière rigoureuse. Les femmes auront un suivi plus régulier si une grossesse est envisagée (cf chapitre : prise en charge à l'âge adulte et grossesse).

4.4.4 Place de la Transplantation Hépatique

4.4.4.1 Indications

Dans le cadre de la tyrosinémie de type I, la TH doit être réservée aux cas pour lesquels l'instauration du traitement par nitisinone reste inefficace pour restaurer une fonction hépatique normale en cas d'insuffisance hépatique aiguë (Arnon et al. 2011) ou en cas de suspicion de CHC ou de CHC avéré chez des patients déjà en cours de traitement (régime + nitisinone).

Une méta analyse reprenant les données de la base UNOS sur 125 patients ayant reçu une TH pour tyrosinémie de type I entre 1987 et 2008 indique un âge moyen de 2,5 ans au moment de la TH et montre une survie à 5 ans de 90% (Arnon et al. 2011).

La TH restaure la fonction hépatique rapidement après la chirurgie, corrige le facteur V > 50% à la fin de la première semaine post greffe en l'absence de complications liées à la greffe elle-même, et réduit le risque de CHC (Liu et al. 2020) avec un taux de survie excellent en particulier chez les patients déjà traités par nitisinone (P. McKiernan 2017).

La qualité de vie des patients est considérablement améliorée après la transplantation avec disparition du rachitisme après une période de suivi de 6 mois et aucune douleur ni fracture osseuse constatée (Liu et al. 2020), sans régime. Après la TH, l'AFP se normalise dans les 3 mois (Karaca et al. 2019), le taux de tyrosinémie plasmatique se normalise également et la fonction rénale se normalise dans la grande majorité des cas.

4.4.4.2 Suivi après transplantation hépatique (TH)

- Après la TH, l'excrétion urinaire et le taux plasmatique de SA diminuent mais ne sont pas complètement supprimés, probablement par la poursuite de la production rénale (Maiorana et al. 2014). De plus, un taux normal bas d'activité de Porphobilinogène synthétase suggère que la SA est active (Bartlett et al. 2013).
- Les conséquences à long terme de cette excrétion persistante de SA ne sont pas documentées, et pourraient entraîner une tubulopathie, une HTA, ou d'autres manifestations rénales après une greffe hépatique efficace (Herzog et al. 2006) (Pierik et al. 2005) (Arnon et al. 2011).
- Pour cette raison, certains auteurs ont suggéré la poursuite du traitement par nitisinone après la TH afin de contrôler la production rénale de succinylacétone et protéger la fonction rénale à long terme. Mais cette question est encore débattue et il n'y a pas de preuve formelle de cette hypothèse ni de consensus sur la nécessité de poursuivre de petites doses de nitisinone après la TH (Chinsky et al. 2017).
- De ce fait, une surveillance de l'équilibre métabolique (consultation et évaluation biologique) et un screening des complications rénales doivent être réalisés régulièrement de façon annuelle chez les patients transplantés (cf suivi rénal) (Chinsky et al. 2017)
- Il convient de prendre en compte également la toxicité rénale des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus (Shoemaker et al. 1992) (Pierik et al. 2005).

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Définir les modalités de surveillance clinique biologique et radiologique du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel
- Surveiller l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement
- Vérifier la tolérance et l'observance thérapeutique
- Dépister les complications éventuelles nutritionnelles, hépatiques, neurologiques

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme (cf liste en annexe 2)
- Pédiatres réanimateurs
- Hépatologues pédiatres et adulte
- Néphrologues pédiatres et adulte
- Neurologues pédiatres et adulte
- Biologistes
- Généticiens
- Pharmaciens
- Radiologues
- Gynécologues Obstétriciens
- Psychologues, neuropsychologues
- Ophtalmologues
- Chirurgiens greffeurs/ équipe greffe hépatique
- Pédiatres, médecins traitants, médecins scolaires, PMI
- Infirmier et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien...
- Assistant social

5.3 Suivi par organes

A chaque consultation, on vérifiera la croissance staturo-pondérale, la taille du foie, et on recherchera les signes cliniques de carence protidique.

5.3.1 Suivi hépatique

5.3.1.1 *Dépister précocement les lésions évocatrices de CHC*

Le risque de CHC dans les tyrosinémies de type I est très supérieur à celui observé dans les autres causes de cirrhose de l'enfant ou de l'adulte (Vinayak et al. 2017). Lorsque le traitement de la tyrosinémie de type I se résumait à un régime, le risque de développer un CHC était > 37% avec un pic d'incidence entre 4 et 5 ans (Weinberg, Mize, et Worthen 1976) (F. J. van Spronsen et al. 1989). Avec le développement de la transplantation hépatique, l'introduction de la nitisinone puis du dépistage néonatal, le risque de cancer a considérablement diminué (Larochelle et al. 2012). Le risque de survenue de CHC chez les enfants recevant de la nitisinone avant l'âge de 1 mois est estimé à 1% (Mayorandan et al. 2014a) (Khanna et Verma 2018). Cependant les patients

traités par nitisinone restent à risque de développer un CHC, surtout si le traitement a été débuté tardivement (van Ginkel et al. 2017) (Koelink et al. 2006) (Francjan J. van Spronsen et al. 2005). Pour les enfants débutant le traitement par nitisinone après l'âge de 1 mois, le risque varie en fonction de l'âge de début et est multiplié de 2 à 12 en fonction des facteurs de risques associés (Cross sectional studies 2014). En effet, quel que soit l'âge de révélation ou la forme clinique, tous les patients ont un foie cirrhotique ou pré-cirrhotique au moment du diagnostic (Francjan J. van Spronsen et al. 2005) (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001).

Aujourd'hui, la découverte d'un CHC se fait dans la très grande majorité des cas au cours de la surveillance des patients atteints de tyrosinémie de type I traités, plutôt que devant des symptômes abdominaux avec une cachexie.

La surveillance doit comporter une **échographie abdominale** et un dosage de **l'alpha-foetoprotéine (AFP) trimestriels** les premières années puis semestriels et une IRM abdominale annuelle.

L'étude de l'évolution cinétique des taux d'AFP peut suggérer le développement d'un CHC lorsque la décroissance de l'AFP est trop lente, si les taux s'équilibrent au-dessus de 10 ng/ml ou si on observe un rebond durant le suivi des patients.

Habituellement, après le début d'un traitement par nitisinone, l'AFP suit une courbe de décroissance exponentielle pour parvenir à des taux < 10 ng/ml en 1 an (Koelink et al. 2006) (Vinayak et al. 2017).

Les CHC bien différenciés sont les tumeurs habituellement rencontrées (Vinayak et al. 2017) même s'il est possible d'observer exceptionnellement un hépatoblastome (nobili) ou des tumeurs à contingent mixte CHC/hépatoblastome (Vinayak et al. 2017).

L'apparition d'un nouveau nodule en échographie chez un patient traité par nitisinone avec une AFP stable doit faire suspecter l'apparition d'un CHC (van Ginkel et al. 2017).

L'imagerie permet de détecter la présence de nodules, qui peuvent correspondre histologiquement à un nodule malin parmi des nodules de régénération et des nodules dysplasiques (adénome) dans un parenchyme hépatique cirrhotique.

La sensibilité de l'IRM pour la détection des nodules malins, même si elle est meilleure que celle de l'échographie, n'est pas parfaite allant de 89-100% en fonction des études. La détection et la caractérisation d'un nodule sont d'autant plus difficiles s'il est de petite taille (< 1-2 cm) au sein d'un parenchyme très remanié.

L'aspect typique d'un CHC est celui d'une masse spontanément en hypersignal sur les séquences T2, avec une restriction de la diffusion et un rehaussement artériel marqué avec un lavage précoce au temps veineux portal après injection de Gadolinium. La même sémiologie de rehaussement est observée en scanner après injection de produit de contraste iodé ou en échographie de contraste. L'échographie de contraste est encore peu étudiée chez l'enfant. Elle permet d'étudier la cinétique de rehaussement d'un nodule cible mais contrairement à l'IRM ou au scanner, elle ne permet pas l'analyse de l'ensemble du foie au cours de la même injection.

5.3.1.2 Conduite à tenir en cas de lésions suspectes :

Il n'existe pas de recommandations sur la nécessité de confirmation histologique du diagnostic chez l'enfant (Khanna et Verma 2018).

Lorsque la lésion est radiologiquement évocatrice, la réalisation d'une biopsie de confirmation diagnostique n'est pas recommandée chez un patient cirrhotique (Khanna et Verma 2018).

Lorsque les lésions restent suspectes mais de nature indéterminée, il faut répéter les examens d'imageries, varier les techniques avec contraste pour discuter une biopsie dirigée afin d'étayer le diagnostic. Dans ce cas, il est souhaitable de réaliser dans le même temps une biopsie du parenchyme non « suspect » afin d'évaluer le « degré » de dysplasie dans le parenchyme hépatique.

En cas de tumeur abordable chirurgicalement, l'exérèse d'un nodule dans des conditions carcinologiquement saines peut permettre de confirmer un diagnostic.

Le traitement des hépatoblastomes est différent de celui des CHC et suit des protocoles spécifiques (Ranganathan, Lopez-Terrada, et Alaggio 2020) (Sindhi et al. 2020).

Chez l'enfant, la transplantation du foie est reconnue comme le traitement de choix des CHC, quelle que soit la taille ou le nombre des tumeurs. Les critères de Milan utilisés pour poser les indications de transplantation hépatique dans les CHC de l'adulte ne sont pas applicables à l'enfant (Baumann et al. 2018) (Angelico et al. 2018). Les traitements par chimiothérapie ou radiologie interventionnelle (radiofréquence, embolisation ou chimiothérapie intra-artérielle) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant.

5.3.2 Suivi néphrologique

Le pronostic rénal est bon une fois que le traitement par nitisinone est mis en place, mais la récupération peut ne pas être totale en cas de traitement introduit tardivement.

Le suivi veillera à dépister les complications rénales suivantes :

- *L'hypertension artérielle*
Elle est plus rare et peut être observée lors de crises neurologiques aiguës, souvent associée à une hyponatrémie.
- *L'insuffisance rénale chronique*
Elle est une complication plus tardive, constatée en cas de forme évolutive, non traitée. Elle peut être secondaire à une glomérulosclérose, à une fibrose interstitielle avec une atrophie tubulaire et/ ou des tubes dilatés, des lésions kystiques, ou à une néphrocalcinose. Il peut ainsi arriver que le rein évolue vers l'insuffisance rénale en cas d'atteinte rénale ancienne ou bien de non compliance au traitement, et il faudra surveiller l'apparition d'une HTA. Il est conseillé de faire un bilan rénal et une échographie rénale tous les ans et en cas d'anomalie persistante ou réapparaisante et de mettre en place un suivi néphrologique annuel.
- En cas de tubulopathie: une densitométrie osseuse (DMO) pourra être réalisée pour évaluer la minéralisation osseuse.

A noter, une publication rapporte la réapparition de signes de tubulopathie proximale au cours d'une grossesse (Åärelä et al. 2020).

La surveillance biologique se fera avec un bilan sanguin et urinaire complet (cf Biologie rénale au diagnostic chapitre 3.4.2.2) annuel jusqu'à normalisation complète des signes de tubulopathie et/ou néphrocalcinose puis se fera de façon plus allégée annuellement ensuite.

Biologie rénale allégée :

Biologie sanguine :

- Créatinine, glycémie
- Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
- Acide urique
- Calcium, phosphore
- Protidémie

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines des 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

5.3.3 Suivi ophtalmologique

Le but est de repérer des dépôts cornéens témoins d'une éventuelle non compliance au régime.

La recherche clinique de ces manifestations doit être systématique. L'examen à la lampe à fente peut être proposé systématiquement chaque année ou être réservé aux patients symptomatiques et aux patients à risque (c'est-à-dire avec des taux élevés de tyrosine plasmatique).

5.3.4 Suivi cardiologique

En l'absence de cardiomyopathie au diagnostic, aucun enfant traité n'en a développé. Il n'est donc pas nécessaire de réaliser de suivi cardiologique.

5.3.5 Crises pseudo-porphyriques aiguës

Les crises neurologiques aiguës ne surviennent dans l'évolution que chez des patients qui ont interrompu le traitement par nitisinone de manière prolongée pendant une à plusieurs semaines (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020). L'accumulation aiguë des métabolites toxiques entraîne une neuropathie ascendante progressive aiguë d'évolution rapide allant jusqu'à la paralysie diaphragmatique. Ces crises peuvent s'accompagner de poussée hypertensive et d'hyponatrémie. Le traitement consiste en une reprise rapide du traitement par nitisinone à forte dose (2 mg/kg/j), du régime hypoprotidique avec optimisation des apports caloriques et un traitement symptomatique avec surveillance en soins continus. Certaines équipes ont rapporté l'intérêt d'un traitement par hème arginine (9) en cas de signes de gravité : formes hyperalgiques ne cédant pas au traitement symptomatique, formes avec symptômes neurologiques centraux, sensitivo-moteurs, psychiatriques ou en cas d'hyponatrémie. La récupération de ces crises est longue (plusieurs semaines) et parfois incomplète.

5.3.6 Suivi neurologique et neuropsychologique

Les différentes étapes du développement psychomoteur sont habituellement franchies sans décalage dans les trois premières années de vie chez les patients dépistés dès la période néonatale (P. J. McKiernan, Preece, et Chakrapani 2015).

Chez les patients non dépistés, 20% présentent un retard des acquisitions (Mayorandan et al. 2014b).

Depuis la mise en place du traitement par nitisinone et ses conséquences sur l'amélioration du pronostic, il a été observé des difficultés d'apprentissages chez 35% des patients (Masurel-Paulet et al. 2008) ainsi qu'un quotient intellectuel bas voire une diminution progressive du quotient intellectuel avec l'âge prédominant sur le QI verbal (Bendadi et al. 2014) (van Ginkel et al. 2016) (Thimm et al. 2012) (García et al. 2017) (van Ginkel et al. 2019). Les déficits de l'attention (TDHA) et de la mémoire de travail sont particulièrement rapportés, sans en connaître les causes exactes (taux de tyrosine plasmatique élevé ?, taux de Phe effondré ?, nitisinone ?) (Barone et al. 2020) (Pohorecka et al. 2012).

Compte tenu des risques de difficultés d'apprentissage et de troubles du comportement, une évaluation neuropsychologique sera proposée aux grandes étapes de la scolarité à tous les patients afin de dépister des difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Il permet également de mettre en place des aides pour la scolarisation (auxiliaire de vie scolaire, adaptation de la scolarité).

Une évaluation neuropsychologique pourra être réalisée systématiquement avant l'entrée en CP, 6^{ème} et 2^{nde}.

Le but est de repérer tôt d'éventuelles difficultés même minimales afin de mettre en place des aides.

Les patients sont particulièrement à risque de développer des difficultés de mémoire de travail, des fonctions exécutives (van Ginkel et al. 2016) et des troubles de l'attention (Barone et al. 2020) (K. van Vliet et al. 2019). Une évaluation de l'efficacité intellectuelle et une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif sont recommandées : échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS), tests exécutifs et questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient. Le dépistage des TDHA (Trouble du déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité) pourra être complété par le questionnaire de Conners.

Parmi les hypothèses concernant la survenue de ces complications, le taux élevé de tyrosine ou une carence en phénylalanine ont été évoqués. Le maintien des taux de tyrosine et phénylalanine dans les valeurs souhaitées pourrait limiter la survenue de ces complications (Barone et al. 2020) (de Laet et al. 2013) (K. van Vliet et al. 2019) (van Ginkel et al. 2017) (D. van Vliet et al. 2015).

5.3.7 Soutien psychologique et suivi

La contrainte du régime hypoprotidique peut entraîner des difficultés d'insertion sociale.

Des troubles du comportement et des relations ainsi que des manifestations d'anxiété et de dépression ont été rapportées chez certains patients entraînant un retentissement sur la qualité de vie des patients et de leurs familles (Campbell et al. 2018) (K. van Vliet et al. 2019). L'accompagnement par un psychologue est donc souhaitable pour les patients et leurs accompagnants.

5.4 Suivi du traitement diététique

Il s'agit d'éducation thérapeutique centrée sur l'observance et la tolérance du régime.

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimal, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme.

Les consultations diététiques régulières ont pour objectifs :

- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime en :
 - Evaluant précisément les prises alimentaires afin de chiffrer les apports nutritionnels
 - Repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en acides aminés, en énergie et de la couverture en VMO
 - Suivant les paramètres anthropométriques (à l'aide de la courbe de croissance pour les enfants)
 - Discutant du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
 - Favorisant l'autonomie du patient
 - 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 de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger...
 - Renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du MAA
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'E.T.P. (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 la vie sociale.
- Pas d'intérêt de limiter les apports en Phe en cas d'infection.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines 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 et mails. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

5.5 Suivi biologique

Le suivi biologique permettra de contrôler l'apparition de complications liées à la pathologie, les conséquences du régime, l'équilibre métabolique et la compliance au traitement (Annexe 8).

5.5.1 Les complications liées à la pathologie

- Paramètres hépatiques :
 - ASAT, ALAT, TP, Facteur V
 - En raison du risque nodulaire, il est recommandé de doser l'AFP au moins tous les mois la première année puis tous les 3 mois et tous les 6 mois après 5 ans sauf si déséquilibre métabolique et modifications radiologiques (Chinsky et al. 2017)
- Paramètres rénaux
Biologie sanguine :
 - Créatinine, glycémie
 - Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
 - Acide urique
 - Calcium, phosphore
 - Protidémie

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

5.5.2 Les conséquences du régime

- Le bilan nutritionnel vérifiera l'absence d'anémie, de carence : martiale, en vitamine B12, folates, 25OH vitD, en oligo-éléments (Cu, Zn, Se), et en carnitine.
- La CAAP mesurera la concentration en tyrosine avec pour objectif de la maintenir en dessous de 400 µmol/L, une concentration en phénylalanine dans les normes pour l'âge et l'absence de carence en acides aminés essentiels.

5.5.3 L'équilibre métabolique

- **La succinylacétone** : l'efficacité du traitement repose sur l'inhibition de la production de la SA, métabolite toxique pour le foie et le rein.
 - Le dosage de SA est réalisé dans les urines.
 - La première miction du matin permet d'obtenir des urines qui ont concentré la SA produite, et ainsi d'avoir une meilleure sensibilité que sur une miction recueillie au cours de la journée.
 - L'objectif est que le taux de SA urinaire soit indétectable (SA < 0.1 µmol/L), soit un taux rapporté à la créatinine < 0.1 µmol/mmol créatinine (Quebec 2017) (Chinsky, 2017).
 - Le dosage sera réalisé au moins tous les 3 mois de 1 à 5 ans puis au moins tous les 6 mois, ou plus souvent en cas de déséquilibre métabolique.
- La CAA plasmatique : Les objectifs de la CAAP sont de vérifier la non accumulation de tyrosine en excès (cible ≤ à 400 µmol/L) et l'absence de carence en AA essentiels.

5.5.4 La compliance au traitement : le dosage de la nitisinone

Compte tenu de la demi vie de la nitisinone (52h), les concentrations plasmatiques de nitisinone sont stables quel que soit le rythme d'administration et il vaut mieux privilégier une meilleure compliance avec 1 prise par jour qu'un risque de non observance du traitement avec 2 prises/ jour (chez les adolescents).

La compliance au traitement sera évaluée par le dosage de la nitisinone

- Le dosage plasmatique de la nitisinone (par LC-MSMS) permet de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'ajuster la posologie afin d'obtenir des concentrations plasmatiques de nitisinone entre **35 et 60 µM**, et un taux de SA indétectable (Chinsky et al. 2017).
- Cependant, la plus petite dose de nitisinone permettant de supprimer la production et/ou l'élimination de SA dans le sang ou les urines devra être prescrite (Chinsky et al. 2017).
- Cette dose pourrait être augmentée si les concentrations de SA s'élevaient après s'être assuré d'une bonne compliance du patient au traitement.
- La posologie de la nitisinone pourrait être adaptée de façon à supprimer la détection de SA dans les urines et à normaliser les tests hépatiques et rénaux (Chinsky et al. 2017).
- Un taux effondré de nitisinone correspondra à un défaut de compliance.
- Le dosage de la nitisinone se fera dans l'idéal avant une prise, mais possible à n'importe quel moment de la journée.
- Le dosage se fera tous les 3 à 6 mois les premières années puis tous les 6 mois ou plus souvent en cas de déséquilibre métabolique.

5.6 Suivi radiologique

- Le but est de vérifier l'absence de nodules hépatiques, avec au moins une **échographie abdominale trimestrielle** la première année puis en fonction de la clinique, de la biologie, de l'observance et des lésions radiologiques, tous les 6 mois et une IRM abdominale annuelle ou plus rapprochée si besoin en fonction de l'évolution.
- On réalisera **une DMO** si la tubulopathie est persistante, puis aux âges clés dans le cadre du suivi du régime hypoprotidique au long cours 10 ans, 15 ans et en fonction de la clinique à l'âge adulte.

6 Prise en charge à l'âge adulte : particularités

- **Le traitement doit être maintenu à vie.**

L'évolution de la tyrosinémie type I à l'âge adulte, notamment depuis que la nitisinone est utilisée, est mal connue et insuffisamment décrite dans la littérature. Aucune étude de cohorte n'a été publiée à ce jour. En ce qui concerne le contrôle métabolique, une tyrosinémie un peu plus élevée est tolérée à partir de l'âge de 12 ans. Cette attitude ne repose cependant sur aucun résultat d'études prospectives. Compte tenu de la sévérité de cette maladie et des incertitudes pronostiques, il semble prudent d'appliquer chez l'adulte les mêmes objectifs thérapeutiques que chez l'enfant et par conséquent de proposer :

- De maintenir la tyrosinémie \leq à 400 µmol/L et la phénylalaninémie $>$ 30 µmol/L, prélevés sur un rythme semestriel, même si ces résultats sont parfois difficiles à obtenir chez les adolescents et les adultes.
- D'avoir des objectifs de concentration plasmatique en nitisinone de 35-60 µmol/L
- Nous recommandons de :
 - Doser au moins tous les 6 mois la nitisinone plasmatique
 - Doser des précurseurs des porphyrines (δ -ALAU)
 - Doser l'alpha-foetoprotéine
 - D'avoir des objectifs thérapeutiques de SA urinaire indétectable (SA $<$ 0.1 µmol/L), soit un taux rapporté à la créatinine $<$ 0.1 µmol/mmol créatinine (Quebec 2017) (Chinsky, 2017).
 - Suivi hépatologique : consultation et échographie et/ou IRM régulier (fréquence en fonction de la situation clinique).

A l'âge adulte, il est très important d'insister sur l'importance de l'observance diététique et de la prise de nitisinone qui ne doit pas être interrompue. En effet, en cas d'interruption du traitement par nitisinone, il existe un risque de crises neurologiques aiguës « pseudo-porphyriques ». Les crises neurologiques aiguës ne surviennent que chez des patients ayant interrompu le traitement par nitisinone de manière prolongée pendant une à plusieurs semaines (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020). Bien qu'à ce jour aucun cas d'IHA n'ait été rapporté à l'arrêt du traitement, on peut craindre une aggravation de l'atteinte hépatique à court ou moyen terme.

Le suivi à l'âge adulte doit être adapté. On peut recommander un rythme de consultation au moins semestriel (avec un bilan hépatique, métabolique) et un bilan nutritionnel annuel de retentissement qui doit être le même que chez l'enfant.

Dans la mesure où l'on ne sait pas si la nitisinone prévient l'atteinte hépatique de la tyrosinémie de type I ou si elle ne fait que la retarder, il est primordial d'avoir en plus du suivi métabolique un suivi hépatologique régulier, clinique et par imagerie : échographie ou IRM. Pour les mêmes raisons, il est prévisible que la transplantation hépatique, pour insuffisance hépatique ou CHC, devienne un problème spécifique de l'âge adulte.

- **Dépistage du CHC et tyrosinémie de type I**

Dans la tyrosinémie de type I, le CHC peut survenir avec ou sans cirrhose. Néanmoins, on dispose de peu ou pas de données objectives sur le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I à l'âge adulte. Lorsque la cirrhose est constituée, et sous réserve d'une bonne observance thérapeutique et diététique, elle est rarement évolutive, exposant peu le patient aux complications d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale. C'est avant tout la maladie métabolique elle-même qui est à l'origine du développement tumoral. Ce risque est élevé chez les patients ayant reçu un traitement après l'âge de 2 ans et chez les patients non observants au traitement par nitisinone. Dans la mesure où il n'y a pas d'étude spécifique pour la tyrosinémie de type I, le dépistage du CHC par imagerie peut se baser sur les recommandations des sociétés savantes qui préconisent la mise en œuvre d'un dépistage périodique du CHC chez les patients atteints de cirrhose et ceux sans cirrhose à haut risque de développer une telle tumeur.

L'échographie abdominale est l'élément majeur du dépistage qui doit être réalisée par un opérateur expérimenté. En l'absence d'argument scientifique objectif, une **périodicité semestrielle** est recommandée. La mise en évidence échographique d'une lésion hépatique focale de petite taille impose une confirmation diagnostique par imagerie en coupe avec injection (IRM et/ou TDM) voire par une biopsie dirigée. En effet, l'échographie détecte aujourd'hui des nodules de petite taille (1 cm de diamètre voire moins) qui ne correspondent à un CHC que dans moins de 50% des cas. Il faut souligner le fait que l'intérêt clinique du dépistage du CHC sur la survie des patients cirrhotiques est resté longtemps débattu. Néanmoins, une étude prospective menée à Taiwan de 2008 à 2010 a montré une réduction de mortalité de 31% à 1 an (Yeh et al. 2014). La modélisation de Mourad et al (Mourad et al. 2014) suggère un bénéfice de survie de 31 mois chez les patients atteints de cirrhose soumis à un dépistage échographique périodique. A l'inverse de la cirrhose d'étiologie plus courante (alcool, virus, NASH), le dosage de l'AFP sérique a une valeur prédictive importante d'émergence du CHC dans la tyrosinémie de type I. **Son dosage doit être couplé au dépistage échographique semestriel.** Une valeur d'AFP supérieure à la normale qui stagne en plateau ou qui augmente progressivement doit conduire à un bilan d'imagerie en coupe y compris en cas d'échographie normale afin de ne pas méconnaître une forme infiltrante diffuse de CHC (Koelink et al. 2006).

6.1 Diététique

Le traitement doit être poursuivi à vie et le régime ne doit pas être élargi.

L'observance du régime hypoprotidique au quotidien est rendue plus difficile avec le temps et les contraintes du patient (au travail, vacances avec les amis, différentes fêtes familiales ou amicales...) (cf Annexe 6).

6.2 Contraception orale

Les complications hépatiques des contraceptifs oraux œstro-progestatifs sont liées à leur fraction œstrogénique représentée par l'éthinylestradiol. Au fil des années, la teneur en éthinylestradiol a considérablement diminué passant de 150 µg dans les années 1960 à 15 à 20 µg pour les pilules de dernière génération. De même, le taux de progestatif de synthèse a diminué de 5 à 10 fois et de nouveaux composés ont permis de réduire les effets secondaires androgéniques.

L'adénome hépatocellulaire est rare et majoritairement observé chez la femme jeune sous contraceptif. Il comporte 2 risques évolutifs : l'hémorragie dans 20 % des cas et la transformation maligne dans 5 à 10 % des cas. Le risque d'adénome est lié à la durée du traitement hormonal et la teneur en estrogènes (Barthelmes et Tait 2005). En cas d'adénome, l'arrêt de la pilule contraceptive est recommandé.

Chez les patientes atteintes de tyrosinémie de type I, il n'y a pas de sur-risque connu par rapport à la population générale en ce qui concerne le risque thromboembolique, la cholestase, l'HNF ou l'hémangiome, sous contraception.

Chez les jeunes femmes atteintes de tyrosinémie de type I, aucune donnée spécifique n'est disponible. On admet que les risques induits par la pilule contraceptive sont probablement superposables à ceux observés dans la population générale. On appliquera les mêmes précautions qu'en cas d'hépatopathie chronique en privilégiant les progestatifs seuls, par voie orale ou sous cutanée (Implant), voire une pilule oestroprogestative microdosée si les progestatifs ne sont pas tolérés (saignements permanents ou spotting).

Dans tous les cas, les autres méthodes contraceptives peuvent également être proposées : dispositif Intra Utérin au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique (préservatif masculin ou féminin), dispositifs spermicides

7 Grossesse

7.1 Grossesse d'une femme atteinte de tyrosinémie de type I

7.1.1 Information générale sur la grossesse, la fertilité et la sexualité

Les questions relatives à la vie sexuelle, la fertilité, la contraception, l'hérédité de la maladie, la grossesse et l'allaitement doivent être abordées à l'adolescence. Peu de grossesses ont été rapportées dans la littérature chez des femmes atteintes de tyrosinémie de type I.

Tout projet de grossesse doit donc être discuté avant son début effectif, avec un spécialiste de la tyrosinémie de type I, afin d'expliquer aux futurs parents l'état des connaissances actuel sur les grossesses de femmes atteintes de tyrosinémie de type I.

Seules 5 grossesses de femmes atteintes de tyrosinémie de type I ont été décrites, souvent des grossesses partiellement suivies médicalement. Au vu des risques hépatiques et neurologiques en cas d'arrêt du traitement, la nitisinone était systématiquement poursuivie au cours des grossesses (Garcia Segarra et al. 2010) (Vanclooster et al. 2012) (Åärelä et al. 2020) (Medina MF et al, medical genetics, 2020).

A partir de l'analyse de la littérature, les points suivants peuvent cependant être soulignés :

1. Sur le plan gynécologique, il n'est pas rapporté de problème de fertilité secondaire à la tyrosinémie de type I ou son traitement.
2. Sur le plan obstétrical, la tyrosinémie de type I n'est pas une condition qui a un impact connu sur les comorbidités des grossesses, sur la voie d'accouchement ou sur ses complications. La prise en charge de la patiente par l'équipe de la maternité sera la même que pour une grossesse de la population générale, avec cependant une attention plus importante sur les échographies fœtales anténatales par

une équipe obstétricale d'un centre expert de DAN et un suivi métabolique plus attentif par l'équipe experte de la tyrosinémie de type 1.

3. Sur le plan fœtal, les données de la littérature sont insuffisantes quant à l'existence d'un risque d'embryofœtopathie. L'éventuel risque pourrait être la conséquence soit de l'hypertyrosinémie, soit de l'hypophénylalaninémie, soit du passage au fœtus de la nitisinone.

Les études sur la nitisinone chez l'animal ont pu montrer : chez le lapin, que des doses 2.5 fois plus fortes que la dose maximale humaine (2 mg/kg/j) induisent un risque de malformation sur le fœtus (hernie ombilicale, gastroschisis). Des doses 25 à 125 fois les doses maximales humaines chez la rate allaitante réduisent le poids des rats et induisent des lésions cornéennes (Summary of product characteristics Orfadin; <http://www.ema.europa.eu>). Par ailleurs, chez l'humain, il a été montré que la nitisinone et la tyrosine traversent la barrière placentaire puisque les nouveau-nés de mère atteinte de tyrosinémie de type I traitées par nitisinone ont, à la naissance un taux sanguin de nitisinone comparable à celui de leur mère et une tyrosinémie environ 2 fois plus élevée que chez leur mère (Vancloooster et al. 2012) (Kassel, Sprietsma, et Rudnick 2015).

Au moins 10 grossesses pour 5 patientes ont été décrites chez des mères ayant une tyrosinémie de type 2 (déficit en tyrosine amino-transférase), maladie liée exclusivement à l'hypertyrosinémie induite par le déficit enzymatique. Le devenir du nouveau-né semble lié au niveau de tyrosinémie maternelle pendant la grossesse. Quatre grossesses pour lesquelles les mères avaient des taux de tyrosine entre 1300 et 1650 $\mu\text{mol/L}$ furent décrites : deux enfants sont nés avec un retard de croissance intra-utérin et une microcéphalie, tandis que les deux autres ont développé un retard psychomoteur dont un associé à une épilepsie. Inversement, la description de 6 grossesses chez 3 mères ayant des tyrosinémies discrètement augmentées ($< 232 \mu\text{mol/L}$), retrouve des enfants nés eutrophes avec un périmètre crânien normal, et dont le développement fut évalué par la suite comme normal. De cette expérience de la tyrosinémie de type 2, il est supposé une toxicité de l'hypertyrosinémie sur le développement cérébral du fœtus, sans pour autant pouvoir définir un seuil à cette toxicité (Cerone et al. 2002) (Fois et al. 1986) (Francis, Kirby, et Thompson 1992).

Les grossesses rapportées de femmes atteintes de tyrosinémie de type I sont rares (5 cas dans la littérature) et présentaient souvent des tyrosinémies supérieures aux recommandations chez l'enfant ($> 400 \mu\text{mol/L}$), mais inférieures à ce qui est observé chez les patientes avec une tyrosinémie de type 2 ($< 1000 \mu\text{mol/L}$). D'autres cas sont connus des rédacteurs du PNDS (cas personnels, posters, avis d'experts). Plusieurs naissances modérément prématurées ont été décrites. Les paramètres à la naissance sont dans les normales, avec une tendance à un poids et un PC de naissance dans les valeurs basses de la normale (3-25^{ème} percentile). Deux enfants ont présenté une malformation : agénésie du vermis cérébelleux chez l'un et une dilatation pyélocalicielle chez l'autre. Le devenir psychomoteur à moyen et long terme des enfants au-delà de la première année de vie n'est pas décrit sauf chez 2 enfants : 1 enfant avec hyperactivité et troubles de l'attention à l'âge de 7 ans, 1 enfant avec tyrosinémie de la mère entre 200 et 400 $\mu\text{mol/l}$ pendant la grossesse, tyrosinémie du nouveau-né à 788 $\mu\text{mol/l}$ et qui va bien à 5 ans (QI normal à 111) (Garcia Segarra et al. 2010) (Kassel, Sprietsma, et Rudnick 2015) (Vancloooster et al. 2012) (Åärelä et al. 2020) (Medina MF et al, medical genetics, 2020).

Sur le plan nutritionnel : le fœtus a un besoin d'anabolisme protidique élevé, d'autant plus que la grossesse est évoluée et qu'il grossit. Pour d'autres amino-acidopathies (leucinoase, phénylcétonurie), il est connu que la tolérance en protéine augmente au cours de la grossesse. L'analyse de la littérature ne permet pas d'étendre cette observation aux grossesses dans le cadre de la tyrosinémie de type I, probablement du fait du passage transplacentaire de la nitisinone.

Sur le plan de la tyrosinémie de type I, la grossesse est une situation à risque de déséquilibre du traitement et de la maladie. Un suivi plus régulier clinique et biologique doit être institué.

7.1.2 Conseil génétique

- Pour une mère atteinte de tyrosinémie de type I non apparentée à son conjoint (le statut porteur de mutation du conjoint n'étant pas connu), la probabilité à chaque grossesse d'avoir un enfant avec une tyrosinémie de type I est de l'ordre de 1/350. Ce niveau de risque sera discuté en consultation de génétique qui sera à proposer de manière systématique avant le projet de grossesse.

- Pour une mère atteinte de tyrosinémie de type I, avec un conjoint apparenté, le risque de transmission est plus important et nécessite une consultation de génétique.
- Enfin, si les deux parents sont atteints de tyrosinémie de type I, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés et leurs enfants seront donc obligatoirement atteints de tyrosinémie de type I.

7.1.3 Cibles du traitement pendant la grossesse

Comme énoncés plus haut, la littérature ne fournit encore que des informations parcellaires, sur des exposés de cas isolés. Elle ne permet donc pas d'établir des recommandations avec un grade de confiance suffisant. La présence d'anomalies relevées chez certains nouveau-nés et l'absence de données sur le devenir à long-terme des enfants issus de ces grossesses invitent cependant à la prudence, et à proposer un cadre de suivi à ces grossesses (Chinsky et al. 2017) (Francjan J. van Spronsen et al. 2017) avec des dosages :

- **De la tyrosine et de la phénylalanine** : il est proposé d'optimiser le contrôle métabolique dès avant la conception afin de maintenir **des taux plasmatiques dans les objectifs thérapeutiques chez l'enfant, tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$ et phénylalanine $>$ 30 $\mu\text{mol/L}$, prélevés sur un rythme au moins mensuel, durant toute la durée de la grossesse.** L'objectif sera d'éviter la survenue de taux élevés de tyrosine pendant la grossesse, potentiellement fœto-toxiques, mais également d'éviter les taux trop bas de tyrosine et de phénylalanine, acides aminés essentiels dont la carence pourrait altérer la croissance fœtale.
- **De la nitisinone plasmatique** : les objectifs sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse (35-60 $\mu\text{mol/L}$). A noter que des variations de concentration ont été notées au cours de grossesses, nécessitant des adaptations de dose à la hausse ou à la baisse. Nous recommandons de doser la nitisinone plasmatique au moins à chaque trimestre.
- **De la succinylacétone urinaire** indétectable (SA $<$ 0.1 $\mu\text{mol/L}$), soit un taux rapporté à la créatinine $<$ 0.1 $\mu\text{mol/mmol}$ créatinine (Quebec, 2017) (Chinsky, 2017) : les objectifs thérapeutiques restent les mêmes qu'en dehors de la grossesse.
De l'alpha-foetoprotéine ($<$ 15 ng/mL) : l'élévation habituelle de l'alpha-foetoprotéine sérique maternelle (AFP) pendant toute grossesse, empêchera d'utiliser, durant cette période, ce paramètre de surveillance de la tyrosinémie de type I. A noter que cette élévation de l'AFP chute brutalement en toute fin de grossesse pour retrouver rapidement après l'accouchement des taux dans les normales. Les dosages doivent rester à 14 SA : $<$ 70ng/ml et à 20 SA : $<$ 200ng/ml.

6.1.3 Une surveillance nutritionnelle et échographique

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

- NFS, plaquettes,
- Ferritine,
- Magnésium, Zinc, sélénium,
- Folates, vitamine B12,
- Calcium, phosphore, 25OH D
- Carnitine libre et totale
- Homocystéine totale plasmatique
- Et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique, reflet fonctionnel d'une carence en vitamine B12
- Albumine, préalbumine

Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

La surveillance échographique sera réalisée au moins tous les 6 mois et de façon plus rapprochée si besoin.

7.1.4 Prise en charge diététique

Dans la mesure du possible, il faut anticiper un désir de grossesse car la patiente devra réajuster son régime (si les taux sont supérieurs à 400 $\mu\text{mol/L}$) avec une alimentation hypoprotidique stricte afin d'assurer les taux plasmatiques de tyrosine $\leq 400 \mu\text{mol/L}$ avant le début de la grossesse et protéger ainsi le fœtus d'une intoxication.

Les objectifs de tyrosinémie $< 400 \mu\text{mol/L}$, nécessiteront de reprendre des aliments hypoprotidiques et un mélange d'acides aminés chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I les ayant arrêtés dans leur quotidien hors grossesse.

- **Apports en protéines, apports en acides aminés**

Les apports protidiques minimaux de la population générale sont de 0.83 g de protéine/kg/j hors grossesse, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés (van Wegberg et al. 2017).

Pour une grossesse dans la population générale, l'EFSA 2017-2019 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéines de + 9 g/j au 2^{ème} trimestre et de + 28 g/j au 3^{ème} trimestre (EFSA 2017-2019, ANSES 2019).

Pour la tyrosinémie de type I, l'adaptation des apports azotés au fil de la grossesse se fera sur le calcul des besoins minimaux pour le terme de la grossesse, sur les taux de tyrosine plasmatique ainsi que des autres acides aminés essentiels sur des CAA plasmatiques.

La tolérance initiale en protéines naturelles est généralement de 20 à 25 g par jour à laquelle on ajoute entre 0.5 g à 0.6 g d'AA/kg /j (soit 0.4 à 0.5 g d'EP/kg/j).

L'adaptation des apports azotés se fera grâce à la surveillance mensuelle des taux de tyrosine plasmatique permettant ou non l'augmentation des protéines naturelles.

Si les résultats de CAAp montrent une carence, elle devra être corrigée par une augmentation du mélange d'acides aminés.

L'anabolisme étant variable selon les patientes, il est difficile de fixer des recommandations.

Les données limitées de la littérature ne permettent pas d'observer d'augmentation de tolérance en protéines au cours du 3^{ème} trimestre comme il est observé dans d'autres aminoacidopathies (phénylcétonurie, leucinosé). Cela pourrait s'expliquer par le passage transplacentaire de la nitrosine qui empêche ici l'épuration fœtale de l'acide aminé accumulé.

- **Les besoins énergétiques**

Une insuffisance d'apports énergétiques favorise une élévation des taux de tyrosine. Il faudra donc veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids, surtout au premier trimestre de grossesse, en optimisant les apports énergétiques à base d'aliments hypoprotidiques manufacturés qui ont été souvent diminués voire supprimés à l'âge adulte.

Les recommandations générales sont celles de toute grossesse classique :

- Les apports énergétiques quotidiens doivent augmenter de + 70 Kcal au 1^{er} trimestre, + 260 Kcal au 2^{ème} trimestre, + 500 Kcal au 3^{ème} trimestre.
- La prise de poids maternel conseillée est de 10 à 14 kg en moyenne pendant la grossesse (maximum + 10 kg pour les patientes avec un IMC > 25).

En ce qui concerne les nausées, il faut conseiller un fractionnement des prises alimentaires, un report des prises alimentaires selon les périodes de la journée où les nausées sont moins présentes. La prise d'antiémétique est souvent nécessaire.

- **Micronutriments et surveillances nutritionnelles**

Pendant la grossesse, il est recommandé d'assurer :

- Des apports en DHA de 200 mg/j (*via* un mélange d'acides aminés contenant du DHA ou par une supplémentation spécifique).
- Une supplémentation en acide folique (400 µg/j ; ou 5mg/j si diabète ou obésité), prescrite avant et pendant les 12 premières semaines, comme toute grossesse de la population générale, et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'acides aminés.
- Une supplémentation en fer doit être facilement prescrite en cas de carence.

7.1.5 Surveillance de la croissance fœtale

Des taux trop bas de tyrosine et de phénylalanine, ou trop élevés de tyrosine plasmatique, pourraient avoir des conséquences sur la croissance fœtale, de même que toute autre carence survenant dans le cadre d'un régime non optimal. Il est recommandé de réaliser des échographies anténatales selon le rythme usuel de surveillance dans la population générale pour une grossesse classique (T1 entre 11 à 13 semaines d'aménorrhées; T2 entre 22-24 semaines d'aménorrhées; T3 entre 31-33 semaines d'aménorrhées). Cependant cette surveillance échographique sera réalisée dans un centre expert de DAN et rapprochée en cas d'élévation des taux de tyrosine.

7.1.6 Allaitement (Contre-indication)

Par précaution, l'allaitement est contre-indiqué chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I traitées par nitisinone, mais pourrait être envisagé en cas de nouveau-né atteint.

La tyrosinémie maternelle en elle-même n'est pas une contre-indication à l'allaitement, bien qu'il n'y ait pas de données sur la composition en tyrosine et phénylalanine du lait des femmes atteintes de tyrosinémie de type I. Il n'y a pas de données, chez l'humain, sur un passage de la nitisinone dans le lait maternel. Cependant, chez le rat, il a été observé des effets indésirables chez les « ratons » exposés à la nitisinone *via* le lait maternel (faible prise de poids et lésions de cornée).

7.1.7 Suivi du nouveau-né d'une mère atteinte de tyrosinémie de type I

- **Prise en charge en période néonatale**

Un examen clinique attentif doit être réalisé à la naissance pour dépister une malformation (liée à la nitisinone, au taux élevé de Tyr, et/ou à la carence en Phe).

La tyrosine et la nitisinone traversent la barrière placentaire. Il a donc été observé sur le sang de cordon et au cours des premiers jours de vie une élévation de la tyrosinémie chez le nouveau-né pouvant dépasser 1000 µmol/L, à la naissance. Cette hypertyrosinémie transitoire régresse rapidement (en quelques semaines) et le bénéfice d'un régime hypoprotidique chez ces nouveau-nés ne semble pas justifié (Chinsky et al. 2017).

De même, le dosage sanguin de la nitisinone chez le nouveau-né est proche de celui de sa mère à la naissance, et décline rapidement ensuite au cours des jours suivant pour ne plus être détectable à un mois.

La réalisation d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques et d'un dosage de la nitisinone à la naissance pourront être proposés, mais ces constatations biologiques transitoires ne devraient pas avoir de conséquence clinique aiguë et ne changeront pas la prise en charge de l'enfant.

Pour connaître le statut du nouveau-né vis-à-vis de la tyrosinémie de type I, on dosera la SA urinaire de façon hebdomadaire associé à la nitisinone pendant le premier mois de vie, pour en vérifier la négativité persistante (négatif initialement par action de la nitisinone maternelle), associé à l'étude génétique du gène *FAH*.

- **Étapes du neuro développement (2 ans, 4, 8 et 14 ans)**

Ces nouveau-nés doivent être suivis comme tous les autres enfants ; le développement neurocognitif de ces enfants est décrit comme normal. Cependant, le recul est actuellement insuffisant pour pouvoir juger du neurodéveloppement à long terme.

Il est conseillé de maintenir un suivi biométrique (périmètre crânien notamment) et du neuro-développement aux grandes étapes de l'enfance et de l'adolescence.

7.2 Grossesse d'une femme enceinte d'un enfant suspect de tyrosinémie de type I

7.2.1 Conseil génétique

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique autosomique récessive très rare, de prévalence proche de 1/125 000 en Europe centrale.

Pour un couple sain ayant déjà un enfant ayant une tyrosinémie de type I, la transmission de la maladie étant autosomique récessive, le risque pour toute nouvelle grossesse que le fœtus soit atteint de tyrosinémie de type I est de ¼.

7.2.2 Prise en charge à la naissance d'un nouveau-né suspect

- Si le nouveau-né est suspect en raison d'un cas index familial sans DAN, on peut doser **en urgence** la Succinylacétone dans les premières urines et réaliser la biologie moléculaire sur sang de cordon ou sur un prélèvement à J3 (Larochelle et al. 2012) et débiter une alimentation normale (AM ou AA) pendant les 48-72 premières heures en attendant les **résultats** du dosage en **urgence**. Il faut savoir répéter l'examen dans les 24-48 h quel que soit le résultat. On n'attendra pas le résultat du dépistage néonatal du programme national de dépistage sur le test de Guthrie réalisé à J3 (reçu à J10). En effet, la SA chez un nouveau-né atteint est détectable dans le liquide amniotique et la SA est également augmentée dans le sang de cordon (Hostetter et al. 1983).
- Si le nouveau-né est atteint de tyrosinémie de type I, avec un diagnostic fait en anténatal après un cas index, la prise en charge consistera à la mise en route du régime limité en protéines associé à un mélange d'acides aminés ainsi que de la nitisinone 1 mg/kg/j dès la naissance.
 - En cas d'allaitement maternel, les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait maternel dont la composition en Phe en fonction de l'âge de l'enfant est connue des diététiciens, associés (en alternance ou dans le même temps) à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 prises pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j).
 - En cas d'alimentation artificielle : les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait infantile 1^{er} âge, associés à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 biberons pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j).

8 Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

Les patients et les parents (famille) seront informés et formés à la connaissance :

- Du régime hypoprotidique
- De la préparation et de la prise de la nitisinone
- Du rôle majeur du traitement médicamenteux à ne jamais interrompre
- De l'importance d'avoir en leur possession leur certificat d'urgence (cf Annexe 9) et le protocole de traitement de la crise neurologique aiguë
- De devoir toujours informer leur équipe métabolique référente en cas d'évènement intercurrent et de décider ensemble des mesures à prendre (modifier le régime à domicile, hospitalisation, et suivi régulier de l'état clinique du patient chez lui ou dans un centre hospitalier de proximité).

L'information et l'éducation des patients, parents et famille doivent se faire de façon soutenue et rapprochée par une équipe métabolique et pluridisciplinaire. Une évaluation régulière des connaissances des patients et/ou des parents sera réalisée au cours du suivi.

Le régime hypoprotidique strict comme traitement principal de cette maladie 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.

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 (savoir/savoir-faire/faire) et de compétences d'adaptation (savoir-être).

Il associe information et activités sur les thématiques suivantes :

- Les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines, le catabolisme des acides aminés
- Les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'une méthode d'apprentissage pour gérer les apports quotidiens de phénylalanine ou de protéines, le rôle des mélanges d'acides aminés sans Tyr et Phe et des aliments hypoprotidiques
- Le certificat médical d'urgence : mécanisme de la maladie, importance du traitement, carte patient, de ne jamais arrêter la nitisinone, le traitement des crises neurologiques aiguës, des évènements intercurrents +++
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime et la gestion de leurs stocks à domicile
- Les complications potentielles de la maladie
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
- L'insertion scolaire puis professionnelle
- L'aspect génétique, pour les parents, la planification d'une future grossesse
- La contraception et la planification d'une future 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,...) et en donnant les coordonnées des associations de patients (Ensemble contre la tyrosinémie, Les enfants du Jardin...)

9 Qualité de vie

Les maladies héréditaires du métabolisme ont un retentissement majeur sur la vie quotidienne des patients et de leur famille (Zeltner et al. 2017). L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients

et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie (Ouattara et al. 2022)(Cano PHRC 2020).

L'impact de la maladie peut être plus important pour la famille que pour le patient si le patient est jeune. Ainsi, la capacité de la famille à accepter la maladie peut avoir un impact sur la qualité de vie du patient (Jamiolkowski et al. 2016).

10 Recours aux 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.

Pour la tyrosinémie de type I, il existe une association spécifique : « Ensemble contre la Tyrosinémie » et d'autres associations de patients atteints de Maladies héréditaires du métabolisme à régime ... Les Feux Follets, Les Enfants du Jardin.

11 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales

11.1 La scolarisation

Les enfants devront bénéficier d'un Projet Accueil individualisé (PAI) spécifiant leur régime strict en ayant le plus souvent recours aux paniers-repas.

La scolarité sera adaptée au développement de l'enfant avec si besoin mise en place d'un accompagnement par une AVS, l'intervention d'un service de soins ou une scolarisation spécialisée adaptée en fonction de la situation de l'enfant.

11.2 La vie professionnelle

En fonction de l'atteinte neurologique associée, ou non, une demande d'allocation adulte handicapé (AAH) est réalisée sur accord de la personne atteinte de tyrosinémie de type I. Cette AAH donne accès aux emplois protégés.

11.3 Les démarches psychosociales

Le diagnostic de tyrosinémie de type I conduira systématiquement à une demande d'ALD (classification 17^{ème} maladie), et à un entretien avec une assistante sociale afin d'élaborer si besoin et avec l'accord du patient un dossier à fournir à la MDPH (demande d'Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), (AAH)) ou à la CAF pour une demande d'allocation journalière de présence parentale (AJPP)...

12 Les voyages

Les patients devront informer l'équipe métabolique de la planification du voyage et être en possession du certificat médical en français et traduit s'il s'agit d'un voyage à l'étranger.

Le centre de référence de proximité du lieu de vacances sera contacté par l'équipe métabolique, et devra recevoir le certificat médical récemment mis à jour ainsi que le traitement et le régime habituel du patient. Les coordonnées du centre et le nom du médecin référent (équipe) à contacter seront transmises aux patients.

Les patients ou parents du patient devront être porteurs d'une carte patient spécifiant leur pathologie, les principes du traitement et les numéros nécessaires (équipe métabolique référente), la prise en charge en urgence des crises porphyriques aiguës.

Les patients ou parents partiront avec leurs produits diététiques (MAA, produits hypo-protidiques), et les traitements médicamenteux en quantité suffisante pour la durée du séjour, en rappelant l'absolue nécessité de ne jamais arrêter le traitement médicamenteux par la nitisinone et de bien anticiper les ordonnances. **Il existe une procédure dérogatoire autorisant les pharmaciens à dispenser plus d'un mois de traitement aux patients amenés à se rendre à l'étranger pour une durée supérieure à 1 mois.**

le médecin doit mentionner sur l'ordonnance son accord pour la délivrance d'une quantité de traitement en une seule fois dans le cadre d'un départ à l'étranger : « Accord pour délivrance en une seule fois pour départ à l'étranger d'une durée de X mois » et le patient doit faire une demande de prise en charge auprès du service médical de sa Cnam en lui adressant la prescription médicale comportant l'accord du médecin et une attestation sur l'honneur précisant les renseignements suivants

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant, envisagé avec l'équipe métabolique référente, et en fonction des capacités d'accueil du centre (possibilité de cuisiner sur place, menus adaptés, infirmiers présents).

13 La transition enfant/adulte

Cette pathologie nécessite un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des guidelines spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborés (Chabrol et al. 2018)

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune le médecin adulte et le pédiatre, le/la diététicien(ne), la psychologue et l'assistante sociale, suivis ensuite de consultation en secteur adulte sont rapportés et réalisés dans certains centres avec succès (Vom Dahl 2014).

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique ou métabolique (Watson 2000). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique.

La transition est un moment difficile pour le patient avec un fort risque de perte d'observance thérapeutique voire de perte de vue complète.

Certains centres ont développé un soin particulier à cette phase de transition avec de bons résultats cliniques (Chabrol et al. 2018)

Un obstacle à cette transition peut être représenté par la difficulté à trouver un correspondant en milieu adulte (hépatologue, néphrologue, neurologue, diététicien, métabolicien...). Il s'agit d'une maladie héréditaire rare du métabolisme dont le traitement par la nitisinone n'est disponible que depuis les années 1990. Cette notion peut expliquer le petit nombre de patients ayant atteints l'âge adulte et, en conséquence, la méconnaissance de cette maladie en milieu adulte.

Le devenir à long terme de cette pathologie n'étant pas bien caractérisé, une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie. Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M.

14 Le dépistage néonatal

14.1 Intérêt du dépistage néonatal de la tyrosinémie type I

La tyrosinémie type I remplit la majorité des critères de Wilson & Jungner (Wilson et Jungner, 1968) : c'est une maladie grave, son histoire naturelle est connue, il existe un test de dépistage acceptable pour la population, peu coûteux, un test diagnostique et surtout un traitement. Elle a de ce fait été retenue par la HAS (2020) pour élargir le panel des maladies métaboliques dépistées chez le nouveau-né dès 2023.

Le dépistage néonatal de la tyrosinémie de type I permet la prévention des complications de la maladie si le diagnostic, le traitement par nitisinone et le régime sont débutés pendant le premier mois de vie (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001), et ce pour les 20 premières années au moins (Larochelle et al. 2012) (Québec NTBC Study Group et al. 2017). Il a été démontré dans l'étude de Mayorandan et al. (2014), que les complications sont d'autant plus réduites que le traitement est débuté tôt.

14.2 Techniques de dépistage

Seul le dosage de la succinylacétone (SA), métabolite qui s'accumule suite au déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH, EC 3.7.1.2) permet d'atteindre les objectifs de sensibilité et spécificité requis pour le dépistage de cette maladie rare (1/100 000 au niveau mondial) mais grave (Allard et al. 2004) (Sander et al. 2006) (la Marca et al. 2008) (Turgeon et al. 2008). En effet, de nombreux cas de faux négatifs ont été rapportés en utilisant comme marqueur le taux de tyrosine (Priestley et al. 2020).

Le dosage est possible en spectrométrie de masse en tandem selon une méthode qui sera identique pour tous les laboratoires français (Chromsystems MassChrom® Acides aminés et acylcarnitines sur sang séché (sans dérivation)). Il se fera sur la même pastille de sang séché que celle utilisée pour le dosage des acides aminés et des acylcarnitines marqueurs des autres maladies incluses dans le programme de dépistage français. Il nécessitera néanmoins une extraction et un étalon interne spécifiques ainsi que la transformation de la SA en son hydrazone correspondante.

Les seuils décisionnels rapportés dans la littérature sont très variables et dépendent des techniques employées (Stinton et al. 2021). Le seuil qui sera utilisé en France a été validé par les commissions biologiques avant la mise en place du dépistage, et seront accessibles sur le site de la SFDN et de CNCNDN. Le seuil utilisé en France est rapporté dans l'algorithme de dépistage en annexe (cf annexe 10).

Par cette technique de dépistage, les diagnostics de tyrosinémie de type II et III ne pourront être posés car ne sont pas associés à une augmentation de la SA (Yang et al. 2018) (Yang et al. 2017).

Des formes exceptionnelles et atypiques de tyrosinémie type I peuvent se révéler plus tardivement sans être dépistées par le test néonatal car n'excrétant pas de SA (Cassiman et al. 2009).

14.3 Prise en charge des nouveaux nés dépistés

La prise en charge des nouveaux nés dépistés sera réalisée en fonction de l'organigramme validé par le CNCNDN, la SFEIM et le groupe dépistage Néonatal de la Filière G2M, accessible sur les sites correspondants à la mise en route du dépistage (Annexe 11).

En cas de taux sanguin de SA supérieur au seuil défini, le médecin référent, prévenu par le CRDN, contacte la famille pour organiser une hospitalisation dans un centre de référence ou de compétence dans les 24 heures suivant le résultat (< J15), en vérifiant l'état clinique de l'enfant par téléphone.

L'enfant est hospitalisé en hospitalisation conventionnelle, une explication est donnée aux parents, l'enfant sera examiné à la recherche d'une hépatomégalie et/ou de signes d'insuffisance hépatocellulaire.

Dès l'admission, les prélèvements pour évaluer le retentissement hépato rénal et pour la confirmation diagnostique seront réalisés, et envoyés en urgence, en prévenant le laboratoire spécifique, et l'équipe soignante vérifiera la bonne réception des prélèvements par le ou les laboratoire(s), notamment spécialisé (SA et CAOu).

14.3.1 Les examens biologiques

Les examens biologiques consistent en :

Pour évaluer le retentissement hépato rénal :

- NFS, plaquettes
- Bilan de coagulation facteur I, II, V, VII, VII, IX, X, XI (100 % des dépistés ont une coagulopathie à la confirmation)
- ASAT, ALAT, Bilirubine, γ GT, Phosphatases Alcalines
- Glucose, ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, albumine, calcémie, phosphorémie
- Alpha-foetoprotéine

Les examens biologiques de confirmation (obligatoires, avant traitement) sur de **nouveaux prélèvements** consistent à prélever :

- 1) La SA sur **urines** (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre) : **les résultats doivent être obtenus au maximum 48 h-72h après l'arrivée du prélèvement au laboratoire.**
- 2) La CAOu (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre)
- 3) Le δ ALAu (miction, volume minimal 2 ml, à conserver au frais et **à l'abri de la lumière**)
- 4) La CAAp (1 microtube hépariné) envoyer 250 μ L de plasma hépariné congelé si l'analyse est réalisée dans un autre centre.

NB : si l'ensemble des analyses urinaires est réalisé dans le même laboratoire, le volume d'urine requis peut être réduit.

Le nouveau-né poursuit son alimentation habituelle jusqu'aux résultats.

14.3.2 Comment interpréter les résultats :

- **Situation 1** : si le bilan de coagulation est strictement normal, en prenant en compte le niveau de la SA sur le Guthrie de J3, le taux de l'AFP et de δ ALAu (selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation), on garde l'enfant en surveillance et on répète le bilan de coagulation tous les jours jusqu'aux résultats des examens de confirmation, en expliquant aux parents cette phase de surveillance avec bilan de coagulation normal, donc sans retentissement sur la fonction hépatique.
 - **L'alimentation habituelle est maintenue**
 - **Surveillance clinique en hospitalisation et bilan de coagulation quotidien**
On attendra la confirmation diagnostique (taux de SA dans les urines) pour débiter le traitement (si la SA urinaire est présente) ou réfuter le diagnostic (absence de SA urinaire), en contrôlant tous les jours le bilan de coagulation en attendant le taux de la SA.
 - **Lors de la surveillance si le bilan de coagulation se perturbe, le traitement sera débuté, comme décrit dans la situation 2.**
- **Situation 2** : si le bilan de coagulation du jour est anormal selon les normes pour l'âge du laboratoire même s'il ne s'agit que d'un facteur (en dehors du facteur IX), prenant en compte le niveau d'élévation de la SA à J3, le taux de l'AFP et de δ ALAu (selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation)
 - le traitement médicamenteux et diététique sera débuté **sans attendre les résultats des examens spécialisés de confirmation** (SAu) (obtenus dans les 48 h suivant leur arrivée au laboratoire), après avoir prévenu le laboratoire de l'envoi et vérifié que les prélèvements sont bien arrivés au laboratoire.
- **Prise en charge de l'enfant suspect et/ou malade** : Ainsi, pour tout enfant ayant eu un dépistage positif à J3 par la SA

- Avec un bilan de coagulation anormal lors de l'entrée en hospitalisation
- Ou si le bilan de coagulation normal à l'entrée se perturbe lors du suivi quotidien
- Sans attendre le taux de la SA de confirmation
- Le traitement est débuté en urgence :

Le traitement associé :

- **Nitisonone (NTBC) 1 mg/kg/j** en 2 prises sous forme d'une suspension buvable 1ml=4 mg, à donner seul ou avec un peu de lait avec la seringue graduée, ou gélules de 2 mg à diluer dans de l'eau ou du lait puis donner à la seringue si forme suspension non disponible (dose multiple de 2, ex : poids 3.5 kg : 2mg x2 /j).
 - Le produit doit être disponible en stock dans les pharmacies centrales des hôpitaux des centres de référence et de compétence
 - La dose sera à :
 - Augmenter à 2 mg/kg/j en cas de non réponse biologique dans les jours suivants la mise en route du traitement
 - Adapter pour négativer le taux de la SA (normalement en 24 h)
 - La surveillance se fera par un contrôle biologique à 48 h de la première dose de nitisonone et à 7 jours (bilan de coagulation, SAu, CAAp)
 - Il faudra discuter la transplantation hépatique en cas de non réponse à la prise en charge médicale à 1 semaine (ictère, Bilirubine totale > 100 µmol/L, encéphalopathie, IHA sévère), ce qui sera peu probable dans le contexte du dépistage néonatal.
 - On surveillera le taux de la nitisonone plasmatique, en attendant une semaine après chaque modification de posologie pour ce dosage.
- Et le régime hypoprotidique géré par les diététiciens spécialisés, consistant en :
 - Un arrêt de l'alimentation actuelle de l'enfant pour permettre un arrêt des protéines naturelles pendant 48 h, remplacées par un mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, pour permettre une baisse du taux plasmatique de tyrosine.
 - L'alimentation du nouveau-né sera réalisée par la mise en route d'un mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr à la dose de 2g/kg/j pendant 48 h pour permettre le sevrage en tyrosine.
 - Exemple en annexe diététique (cf annexe 6)
 - Si l'enfant est allaité, on accompagnera la maman avec une conseillère en lactation pour qu'elle puisse entretenir sa lactation, tirer son lait et reprendre l'allaitement partiel au décours du sevrage
 - Après 48 h de sevrage, les protéines naturelles apportant 200 mg de Phe /j seront réintroduites dans l'alimentation selon le schéma suivant:
 - En cas d'allaitement maternel, les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait maternel dont la composition en Phe en fonction de l'âge de l'enfant est connue des diététicien/nes, associés (en alternance ou dans le même temps) à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 prises pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j)
 - Exemple d'alimentation d'un nouveau-né allaité (Cf annexe 6)

- En cas d'alimentation artificielle : les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait infantile 1^{er} âge, associés à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 biberons pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j)
- Exemple d'alimentation d'un nouveau-né alimenté au lait artificiel (Cf annexe 6)
- Quel que soit le mode d'alimentation, un ajustement ionique (supplémentation) et hydrique éventuel sera nécessaire en fonction de l'existence ou non d'une tubulopathie.
- L'adaptation des apports en Phe se feront en fonction du niveau de tyrosine et de phénylalanine mesurés sur la CAAp réalisée à 48 h, puis à 1 semaine de la mise en route du traitement, puis 1/semaine le premier mois, puis 1/mois la première année, avec pour taux cible une concentration en tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$ et une concentration en Phe dans la norme pour l'âge.

Quand le diagnostic est confirmé, par un taux de SA urinaire élevé obtenu avant J15, l'hospitalisation initiale permettra en plus de la mise en route en urgence du traitement médicamenteux et diététique :

1. De connaître l'équipe soignante par plusieurs visites du pédiatre, des diététiciens, des puéricultrices, coordonnateurs, psychologues, assistante sociale
2. La réalisation d'une échographie abdominale
3. La réalisation du prélèvement pour la biologie moléculaire *FAH* de l'enfant et de ses parents avec consentement envoyé au laboratoire de biologie moléculaire dont dépend le service, sans retarder la prise en charge
4. Un dépistage de la fratrie (SAu)
5. La programmation d'examen ophtalmologique à distance (dans le mois)
6. Une éducation de la famille à la prise des traitements (préparation de la nitisinone, lieu d'approvisionnement), et à la réalisation du régime
7. La demande d'ALD 17 avec fiche de renseignements cliniques +/- MDPH et AJPP
8. De transmettre les coordonnées des associations de patients.

14.3.3 Surveillance

La surveillance se fera selon les recommandations suivantes lors de consultations cliniques initialement rapprochées :

- Examen clinique détaillé et élaboration des courbes de croissance
- Suivi diététique rapproché
- Un suivi biologique en dosant : (Cf annexe 8)
 - ASAT, ALAT, GGT, TP, facteur V 1/mois les trois premiers mois puis /3 mois la première année
 - CAAp : notamment Tyr et Phe
 - 48-72h
 - 1/semaine le premier mois puis 1/mois les trois premiers mois puis au moins /3 mois
 - SAu à 1 semaine puis /mois les trois premiers mois puis /3 mois,
 - δALAu /3mois
 - Dosage de la nitisinone /3 mois
 - Alpha-foeto-protéine /3mois

- Bilan nutritionnel /an

- Un suivi radiologique :
 - Echo abdominale /3-6 mois
 - IRM abdominal /1 an dont le rythme dépendra des lésions radiologiques, du taux d'AFP et de la compliance
 - DMO à 6 ans, 12 ans, 18 ans

- Evaluation neuropsychologique aux âges clés (CP, 6ème, seconde)

- Une évaluation multidisciplinaire (métabolique, hépatologique + /- si nécessaire néphrologique) : /1an.

Annexe 1. Fiche de demande de biochimie MHM

IP/NIP : NOM : Prénom : DDN : / / Sexe : H F	ETIQUETTE SERVICE Code Hôpital UH	Nom : Prénom : Fonction : Tel : /Service:	Préleveur A remplir obligatoirement Nom : Poste Tel :
SERVICE DE BIOCHIMIE - Pr P. THEROND MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME Accueil: 12605 Dr P.H. BECKER (13567), Dr P. GAIGNARD (13565), Dr E. LEBIGOT (12929), Dr A. SPRAUL (13522).		BICETRE	12/19 - 2017

Date de Prélèvement : / / Heurs: : Pas de résultats Cyberlab

EXPLORATION METABOLIQUE à visée:

Suivi thérapeutique Diagnostique Recherche de :

Cycle Points Redox
 (Ammoniémie, glucose, lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides gras libres, carnitine)
Transport dans la glace <30min après le prélèvement

A jeun | 1 Macro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4
 Dernier repas à 20h la veille ou préciser:

1h après petit-déjeuner |
 5 minutes avant repas | 1 Macro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4
 1h après repas |

Nutrition parentérale Garrot Prélèvement difficile

URINES

Echantillon des urines de la nuit

Transport dans la glace < 30 min après le recueil

Succinylacétone *

Acide d-aminolévulinique *

Lactate *

SANG

Tube EDTA VIOLET	Tube FluoOxa GRIS
Transport dans la glace < 30 min après le prélèvement	A. Jeun PrEP PostP
Ammoniémie ** <input type="checkbox"/> A Jeun <input type="checkbox"/> PrEP <input type="checkbox"/> PostP	Glucose <input type="checkbox"/> A Jeun <input type="checkbox"/> PrEP <input type="checkbox"/> PostP
Acides Gras Libres ** <input type="checkbox"/> A Jeun <input type="checkbox"/> PrEP <input type="checkbox"/> PostP	Cycle glucose/lactate
Carnitine ** <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 5 min avant repas <input type="checkbox"/> après repas 30 min / 60 min avec Maizena ○ / sans Maizena ○

URINES

Totalité d'une miction urinaire

Transport dans la glace < 30 min après le recueil

Galactose avant repas lacté *

Galactose après repas lacté *

Papier Buvard

Recherche Galactosémie
 Spot-test Uridyltransférase
 Si patient transfusé contacter le laboratoire

Tube HepLi VERT

Recherche galactosémie
 Spot-test Uridyltransférase
 Si patient transfusé contacter le laboratoire

Galactose-1-phosphate

Phénylbutyrate (Ammonaps) **
 NTBC (Orfadin) **

Posologie :

Poids :

Tube avec HClO4 +4°C Lactate

Remplir jusqu'au trait
Transport dans la glace

Lactate	A. Jeun	PrEP	PostP
Pyruvate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Corps cétoniques:

Acétoacétate

3-hydroxybutyrate

ETIQUETTE LABORATOIRE

Dessachage

BILE

Transport dans la glace * < 30 min après le prélèvement

Acides Biliaires
 Phospholipides
 Cholestérol

LCR

Tube avec HClO4 +4°C Lactate

Remplir jusqu'au trait
Transport dans la glace

Lactate - Pyruvate LCR

ETIQUETTE LABORATOIRE

Hôpitaux extérieurs :

* transport des urines/biles congelées

** transport du plasma congelé

Erreur volume remplissage HClO4

Prélèvement arrivé dans la glace

CADRE RESERVE AU LABORATOIRE

Vert

Violet

Gris

Sang HClO4

LCR HClO4

Urine

Bile

Si non congelé, acheminement de tous les prélèvements <6h

Pour les hôpitaux extérieurs (si délai >6h) : acheminement des prélèvements congelés

Si les prélèvements sont congelés ils peuvent attendre plus de 24h avant d'être acheminés.

Pour les hôpitaux extérieurs à Bicêtre :

- Prélèvement sanguin pour dosage de la nitisinone :
 - Tube héparinate de lithium (vert) 3ml. Centrifuger, aliquoter le plasma dans 2 tubes puis congeler à -20°C. Acheminement du plasma congelé au laboratoire.
 - Préciser avec la demande l'heure de prise du traitement par Orfadin, la posologie et l'heure de prélèvement.
- Prélèvement urinaire pour succinylacétone et D-ALA:
 - Urines de 12h si possible, ou échantillon 10 ml. Congeler à -20°C. Acheminement des urines congelées au laboratoire.

Coordonnées du laboratoire:

Laboratoire de Biochimie niveau 3

Hôpital Bicêtre – APHP-Université Paris Saclay

78 rue du général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre

Tél : 01 45 21 26 05 / Fax : 01 45 21 35 74

Annexe 2. Coordonnées des centre de référence, compétence et associations

Les centres prenant en charge les patients atteints de tyrosinémie de type I sont les suivants :

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

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie
CR - Hôpital Jeanne de Flandre - 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 - Dr 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 Léna
CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Aline
CC - CHU Poitiers - Dr LE GUYADER Gwenaël
CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie
CC - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire
CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu
CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr WICKER Camille

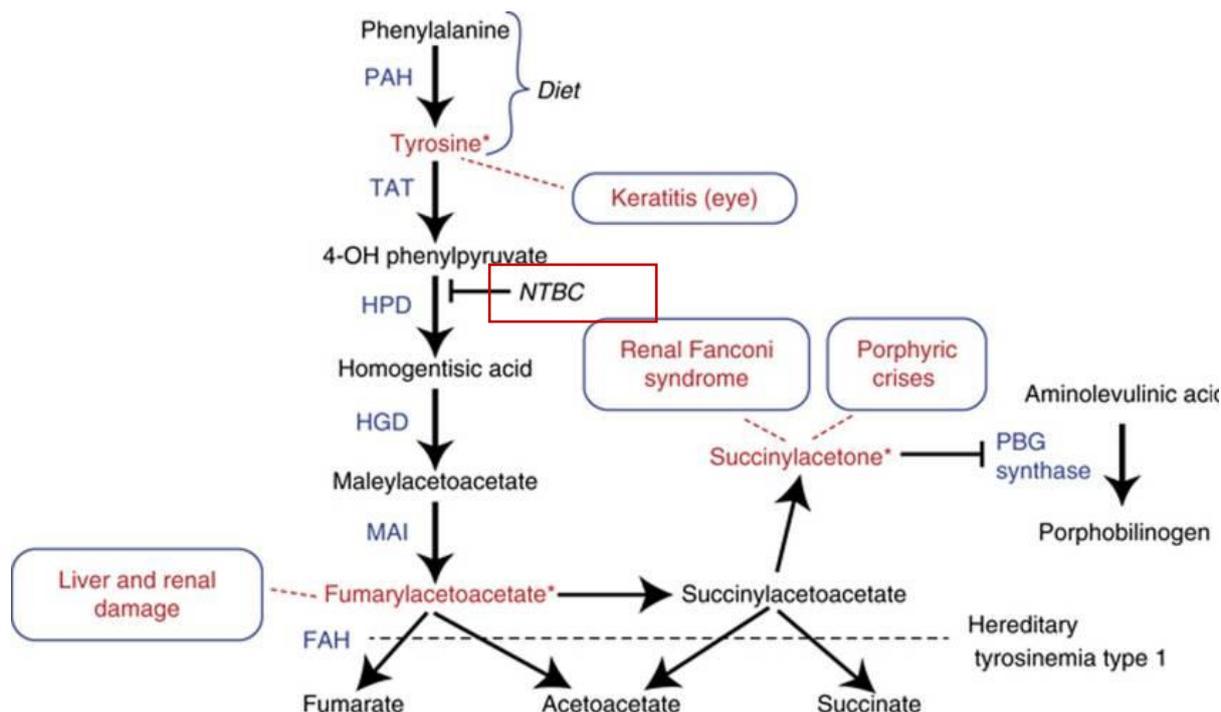
Ensemble contre tyrosinémie : [La Tyrosinémie : accueil - \(ensemblecontrelatyrosinemie.fr\)](http://ensemblecontrelatyrosinemie.fr)

Les enfants du jardin : [Accueil](#) | [Les enfants du jardin](#)

Annexe 3. Traitement médicamenteux : Nitisinone

La nitisinone = 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (nom commercial ORFADIN® et génériques)

La nitisinone bloque la dégradation de la tyrosine avant que celle-ci ne soit transformée en substances toxiques. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine (permettant la transformation du 4-OH-phénylpyruvate en acide homogentisique). L'inhibition de cette enzyme permet d'éviter l'accumulation des métabolites toxiques (maleylacétoacétate, fumarylacétoacétate puis succinylacétone) et ainsi l'apparition des manifestations de la maladie



La demi-vie : 52 heures

Posologie :

Poids < 20 kg : 0,5 mg/kg/12 heures
Poids > 20 kg : 1 mg/kg/j en 1 prise

Formes pharmaceutiques :

- Orfadin Gélules à 2, 5, 10 et 20 mg (Flacon contenant 60 gélules)

Mode d'administration : La gélule peut être ouverte et son contenu dispersé dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant la prise.

Conservation au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant ouverture ; possibilité de conservation des gélules pendant 2 mois (gélules à 2 mg) à 3 mois (gélules à 5, 10, 20 mg) à température inférieure à 25°C

- Orfadin Suspension buvable 4 mg/ml

Flacon de 90 ml, Adaptateur de flacon, 3 seringues pour administration orale en polypropylène (1 ml, 3 ml et 5 ml). Conservation au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant ouverture. Conserver en position verticale.

Avant de prendre la première dose, le flacon doit être secoué vigoureusement car lors d'une conservation longue les particules forment un agglomérat solide au fond du flacon.

Après ouverture, conserver le flacon à une température ne dépassant pas 25°C pour 2 mois maximum.

Annexe 4. Stades cliniques et électroencéphalographiques de l'encéphalopathie hépatique

<i>Stades ou Types</i>	<i>Niveau de Conscience</i>	<i>Personnalité et signes cognitifs</i>	<i>Signes Neurologiques</i>	<i>Anomalies EEG</i>
<i>I</i>	Inversion du rythme du sommeil Fatigue	Troubles de la concentration Confusion légère Irritabilité	Troubles de la coordination Apraxie Finger tremor (trouble de l'écriture)	Activité polyrythmique (5Hz). Réactivité EEG
<i>II</i>	Léthargie	Désorientation Amnésie	Flapping tremor Hypo-réflexie Dysarthrie	Activité lente thêta- delta prédominante (3-4Hz) Réactivité inconstante
<i>III</i>	Somnolence Confusion	Désorientation Agressivité	Flapping tremor Hyper-réflexie Signe de Babinski Rigidité musculaire	Activité lente Delta monomorphe (1-3Hz). Pas de réactivité
<i>IV</i>	Coma	Aucun	Décérébration Convulsions	Tracé déprimé (<1Hz) Amplitude décroissante Pas de réactivité
<i>V</i>				EEG quasi plat ou plat

D'après Devictor (Devictor et al. 1992)

Annexe 5. Prise en charge des complications spécifiques de l'IHA

(R. H. Squires et al. 2006) (Zellos et al. 2022)

- **Dysfonction cardiovasculaire**

L'IHA est associée à un processus inflammatoire avec augmentation de la production de cytokines qui a comme conséquence une vasodilatation avec baisse de la TA moyenne. Si l'hypotension persiste un soutien par vasoconstricteurs devient indispensable. La norépinephrine semble la molécule la plus adaptée selon les données de la littérature adulte (Steiner 2004, Stravitz 2007). Une surveillance par échocardiographie permet d'évaluer les fonctions systoliques et diastoliques.

- **Atteinte respiratoire aiguë**

En cas d'IHA il est souvent nécessaire d'avoir recours à l'intubation endotrachéale soit en cas d'EH pour protéger les voies respiratoires soit en cas de défaillance respiratoire, secondaire à un sepsis, une hémorragie pulmonaire ou un SDRA (Khemani 2015). Le groupe PALF rapporte que 41% des patients nécessitent un support ventilatoire dans le cadre des IHA. Dans ces situations, la ventilation mécanique doit prendre en compte la balance bénéfice risque entre les lésions pulmonaires induites versus la protection neurologique dans l'HTIC. L'hyperventilation peut être nécessaire pour pallier à l'accentuation des signes d'HTIC.

- **Insuffisance surrénale**

Il n'y a pas de données pédiatriques permettant de définir l'incidence de l'insuffisance surrénale ou d'établir des recommandations spécifiques pour sa prise en charge. De manière générale il est admis l'adjonction de stéroïdes en cas d'instabilité hémodynamique résistante aux catécholamines.

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale aigüe a été observée chez 45 % des patients adultes atteints d'IHA (Tujios 2015), elle est identifiée comme facteur de mauvais pronostic avec une diminution de la survie comparée au groupe sans insuffisance rénale. L'incidence exacte de l'insuffisance rénale chez les patients pédiatriques n'est pas connue mais le groupe PALF rapporte qu'environ 10% des patients nécessitent une hémofiltration sans préciser l'incidence de l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale peut être secondaire à l'hypovolémie, à la nécrose tubulaire, au sepsis ou à la néphrotoxicité médicamenteuse. On pense que le mécanisme est similaire au syndrome hépatorénal observé dans les maladies chroniques du foie (Moore 2013). La prévention de l'insuffisance rénale repose sur l'éviction des médicaments néphrotoxiques, le maintien d'une pression artérielle normale avec maintien d'une perfusion rénale normale.

- **Infections et syndrome de réponse inflammatoire (SIRS)**

Le foie assure de multiples fonctions immunitaires. Les patients en IHA sont exposés au risque d'infections secondaires inhérentes à la dysfonction des mécanismes immunitaires hépatiques. Une étude rétrospective du King's college de 887 adultes présentant une IHA, a observé un SIRS chez 56.8% des patients (Rolando 2000). On note une corrélation directe entre l'importance du SIRS et la mortalité des patients mais aussi une association entre le SIRS et l'aggravation de l'EH (Vaquero 2003). Le recours à un traitement antibiotique et antifongique préventif pendant 14 jours semble améliorer la survie des enfants présentant une IHA (Godbole 2011).

- **Encéphalopathie hépatique, œdème cérébral et HTIC**

Les patients doivent être installés dans une pièce calme avec la tête surélevée à 30°, éviter les stimulations excessives. Les signes d'EH doivent être recherchés de façon régulière par l'examen neurologique, l'EEG et pris en charge afin d'éviter l'évolution vers l'œdème cérébral et l'HTIC (doppler transcrânien). L'intubation endotrachéale peut devenir nécessaire pour protéger les voies aériennes devant l'aggravation de l'EH ou pour la réalisation de gestes invasifs. L'hyperammoniémie est traitée dans un premier temps par la réduction des apports protidiques et des médicaments hypoammoniémants, une suppléance hépatique extra corporelle à partir de plusieurs systèmes (échange plasmatique, dialyse à l'albumine, système MARS (molecular absorbent recirculating system)), peut avoir un intérêt. Elle a pour fonction essentielle la détoxification et permet de passer un cap en attendant la récupération rapide des fonctions hépatiques ou d'attendre une TH dans de meilleures

conditions. Une hémofiltration de type CVVHDF (continuous venovenous hemodialysis and filtration) à haut débit permet également la détoxification des molécules toxiques et des cytokines pro-inflammatoires permettant ainsi une amélioration neurologique et hémodynamique. L'hypothermie thérapeutique ainsi que la réduction de l'ammoniémie permettent de contribuer à la diminution de l'œdème cérébral.

Annexe 6. Exemples de régime diététique en fonction de l'âge

- **Au dépistage**

AU DEPISTAGE : sevrage de 48 h à adapter selon les résultats biologiques

Nourrisson ayant 10 jours de vie

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime sans protéines naturelles (0 mg de Phe) et avec 8 g d'EP / jour

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 60 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (8 g équivalent protidique soit 2.3g/kg/j)
- 360 ml d'eau mesurée (soit 400 ml volume fini)

A répartir en 10 biberons de 40 ml soit 115 ml/kg/j et 275 kCal soit 78.6 kCal/kgKcal

NB : Si la prise orale et pondérale est insuffisante, il faudra penser à majorer l'apport calorique via un rajout glucido-lipidique.

AU DEPISTAGE : à l'arrêt du sevrage

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime à 4.3 g de protéines naturelles (200 mg de Phe) et avec 4.2 g d'EP / jour

Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec lait artificiel :

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 32 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (4.2 g équivalent protidique soit 1.2g/kg/j)
- 45 g de lait artificiel (4.3 g de protéines naturelles dont 200 mg phe soit 1.2g/kg/j)
- 430 ml d'eau mesurée (soit 480 ml volume fini)

A répartir en 8 biberons de 60 ml apportant 372 kCal soit 106 kCal/kgKcal - 8.5 g Protéines totales soit 2.41 g/kg/jour.

Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec allaitement maternel :

Estimation préalable du volume bu par 24 h = **8 tétées d'environ 45-50 ml de lait maternel.**

Avant chaque tétée pour réguler la prise de lait maternel au sein de la mère, le nouveau-né devra boire **15 ml de biberon contenant lait infantile spécifique dépourvu de Phe et Tyr.**

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 27 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (3.5 g équivalent protidique)
- 110 ml d'eau mesurée (soit 120 ml volume fini)

A répartir en 8 biberons de 15 ml - 124Kcal (35.4kcal/kg/j).

On estimera ainsi que la prise moyenne est de 385 ml de lait maternel en 8 tétées /24 h soit 4.3 g de protéines totale dont 200 mg de Phe.

L'apport TOTAL estimé sera de 390 Kcal kCal soit 11.4 kCal/kg/jour– 8 g Protéines totales (2.2 3 g/kg/j) dont 200 mg de Phe et 3.5 g équivalent protidiques (1g/kg/jour).

- **Patient de 9 mois**

POIDS Poids : 8kg 500

Taille : 71 cm

Régime à 8g de protéines naturelles par jour (= 400mg Phe) + 12g AA/ jour (= 10g d'EP)

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 80g de tyr anamix infant d'un MAA sans Phe et Tyr (= 12g AA soit= 10g d'EP)

- 37g de lait 1er âge (= 3,5g protéines soit= 10.5 parts de Phe)

- 470ml d'eau mesurée (soit 550ml d'eau au total)

Petit déjeuner : un biberon de 250ml

Déjeuner :

- 2,5 g de protéines (ou 5,5 part de Phe) sous forme de pomme de terre et légumes + 10ml d'huile ou beurre

- 1 compote sans sucre ajouté ou fruit (=0,5g protéine = 1 part de Phe)

Goûter :

- 1 compote sans sucre ajouté ou fruit (=0,5g protéine = 1 part de Phe)

- Un biberon de 150ml

Dîner :

- 1g de protéine (ou 2 parts de Phe) sous forme de pomme de terre et légumes

- Un biberon de 150ml

- **Exemple de régime à 12 g de protéines (5 g de protéines lactières et 7 g de protéines végétales) 26 g d'acides aminés et 1500 kcal selon les RNP (Efsa 2017) pour un enfant de 4 ans et demi.**

Poids : 17 kg

Taille : 103 cm

Petit déjeuner :

-1 bol de lait avec 150 ml d'eau + 5 mesures d'un MAA sans Phe ni Tyr (4 g AA)

+ 100 ml de lait croissance apportant 1 g de protéines

+ poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique ou farine hypo

-2 biscottes hypoprotidiques* ou 1/2 pain hypoprotidique + beurre + confiture

Déjeuner :

-100 g de pommes de terre en purée apportant 2g de protéines

+ 1 mélange d'AA (6 g AA)

+ Légumes verts apportant 1 g de protéines (50 à 60g en moyenne)

(Voir liste des parts de légumes annexe)

+/- pâtes hypoprotidiques* + beurre

1 portion de fromage fondu à 2g de protéines

1 compote ou 1 fruit

Goûter :

-2 à 3 biscuits hypoprotidiques*

-1 verre de boisson sucrée autorisée ou jus de pomme + 100 ml de mélange d'AA (10 g AA)

-100g de cocktail de fruits ou compote/fruit 0.5 g de protéines

Dîner :

-Pâtes ou riz hypoprotidiques* + beurre/huile d'olive et sauce tomate

-Légumes verts crus ou cuits, apportant 3 g de protéines (150 à 180 g en moyenne)

- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 mélange d'AA (6 g AA)
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines
- Dessert à base de lait de coco 0.5 g de protéines

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

- **Exemple de régime de croisière à 15 g de protéines (7 g de protéines lactières et 8 g de protéines végétales ou 350 à 400 mg de PheHE) , 36 g d'acides aminés et 2200 kcal selon les RNP (EAfsa 2017) pour un enfant de 12 ans**

Poids : 36 kg

Taille : 145 cm

Petit déjeuner :

- 100 ml de lait entier apportant 3 g de protéines
- +complété avec du lait hypoprotidique * (0.5 g de protéines ou ½ parts de PHE)
- + Poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique
- 1 pain hypoprotidique* + beurre
- 1 mélange d'acides aminés

Déjeuner :

- 100 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée ou 65g de riz cuits apportant 2 g de protéines ou respectivement 100 à 80 mg de Phe (= 5 à 4 parts) assaisonnées normalement-
- Légumes verts apportant 2 g de protéines ou 70 mg de Phe (= 3.5 parts) soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexes)

Complété par une petite assiette de pâtes hypoprotidiques*

- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit (en moyenne (0,5g protéine = 1 part de Phe) 0.5 g de protéine ou 1 part de PHE)

Goûter :

- 6 biscuits hypoprotidiques*
- 1 verre de boisson sucrée autorisée ou jus de pomme

Dîner :

- 100 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée.. ou 65g de riz cuits apportant 2 g de protéines ou respectivement 100 à 80 mg de Phe (= 5 à 4 parts) assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 2 g de protéines ou 70 mg de Phe (= 3.5 parts) soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?
- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile

- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit (0,5g protéine = 1 part de Phe)1 compote ou 1 fruit (en moyenne 0.5 g de protéine ou 1 part de Phe)
- 1 mélange d'acides aminés

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

- **Exemple de régime de croisière à 22 g de protéines (11 g de protéines lactières et 11 g de protéines végétales), 36 g d'acides aminés et 2000 kcal selon les RNP (E Afsa 2017) pour un adulte**

Poids : 62 kg

Taille : 172 cm

Petit déjeuner :

- 150 ml de lait ½ écrémé apportant 5 g de protéine complété avec du lait hypoprotidique *
- + poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique
- 1 pain hypoprotidique* + beurre + confiture
- 1 mélange d'acides aminés

Déjeuner :

- 150 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée..
- ou 100 g de riz cuits apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 2 g de protéines
- soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?+ Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines
- tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit soit

Goûter :

- Biscuits du commerce apportant 2 g de protéines
- + Compléter par 3 biscuits hypoprotidiques*
- + 1 verre de boisson sucrée ou jus de pomme autorisée

Dîner :

- 150 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée..
- ou 100 g de riz cuits apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 1 g de protéines
- soit 60 g (poids moyen)
- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?

- 1 produit laitier à 4 g de protéines
- 1 compote ou 1 fruit
- 1mélange d'acides aminés

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

Annexe 7. Les 3 Catégories d'aliments du régime

ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS SANS CONTROLE teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations	ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES DADFMS à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
<i>Car trop riches en protéines</i>	<i>Ils apportent la tolérance protidique</i>	<i>Contribuent à la couverture des RNP énergétiques</i>	<i>Contribuent à la couverture des RNP énergétiques</i>
Tous les fromages à pâtes molles et pâtes cuites > 10 g de protéines/100g, Laitages > 4 g de protéines/unité	Lait infantiles Fromage fondu Laitages à moins de 4 g de protéines/unité à partir de l'adolescence	Certains « fromages vegan » (teneur protidique < 0.5g) Certaines boissons et certains desserts végétaux à teneur protidique < 0.5g/100g	Substituts de fromages Substituts de lait liquide/poudre Substitut de laitage
Viandes, poissons, œufs, charcuteries	Les légumes frais, surgelés et en conserves au naturel	Beurre et matières grasses à tartiner. Toutes les huiles.	Substituts de viandes Substituts de poissons Substituts d'œufs en poudre Substituts de blanc d'œuf en poudre
Blé et dérivés : pain, farine, pâtes, couscous...	Féculeux : pomme de terre et riz (variable selon les tolérances et les âges, équipe dépendante)	Sucre, confiture, gelée, miel, pâte de fruits, sorbets, bonbons sans gélatine et sans aspartame	Substituts : pain, biscottes, crackers Farine, pâtes, semoule et riz Préparation pour pâtisserie (gâteau, gaufres, crêpes ...)
Légumes secs	Les fruits frais, surgelés, en conserve, au sirop, en compote	Jus de fruits <0.5g/100g Eaux plates et gazeuses, boissons sucrées sans aspartame	Biscuits sucrés, substitut de chocolat Pâtes à tartiner hypoprotidique Céréales pour petit déjeuner Céréales infantiles
Fruits secs et oléagineux	Mayonnaise Crème fraîche		
Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits	<i>A l'adolescence certains biscuits ordinaires peuvent être autorisés sous réserve de la teneur en protéines (max 2 à 3 g protéines/jour)</i>	Epices, herbes et aromates Aide culinaire ou produits du commerce à teneur protidique < à 0.8g/100g	
Bonbons contenant de la gélatine, chocolat Boissons contenant de l'aspartame			Mélange glucidolipidique : Energivit, PFD1, Duocal

Annexe 8. Tableau de suivi

Examens	Diagnostic sur SC	Diagnostic par DNN	Premier mois	Première année	Jusque 5 ans	Jusque fin adolescence	adulte
Biologie générale : NFS Plaquettes				1 /3 mois	1/an	/an	
Biologie hépatique ASAT ALAT GGT PAL Bilirubine	X	X	1	/3 mois	/an	/an	/an
TP Facteur V	X	Facteurs I, II, V, VII, I,IX, X,XI	1	/3 mois	/an	/an	/an
AFP	X	X	1	/mois pdt 3 mois puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie rénale			1fois/an		/an	/an	/an
Gaz du sang	X	X					
Urée, créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline	X	X		créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline			
Acide urique	X	X		X			
Calcium, phosphore, magnesium, calcium ionisé	X	Uniquement calcium et phosphore		Uniquement calcium et phosphore			
PTH, 25 OHD, 1-25 OHD	X						
Protidémie, albuminémie	X			Protidémie			
Carnitine libre et totale	X						
Urines	X*	X		/an**	/an**	/an**	/an**
CAAp	X	X	/semaine	/mois pdt 3 mois puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
SAu (Plus rapproché si déséquilibre métabolique)	X	X	A 1 semaine puis à 1 mois	/mois pendant 3 mois Puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
δALAu	X	X	A 1 mois	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/an
Nitisonone Dosage supplémentaire si doute sur compliance et augmentation taux de SA			1 semaine après chaque changement de dose	/mois puis /3 mois ou si modification de dose	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie nutritionnelle ***				A 1 an	/an	/an	/an
Echo abdo (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)		X	Initiale au diagnostic	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/6 mois
IRM (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)				Imagerie de départ la première année	/1an	/an	/an
DMO						10 – 15 ans	Sur signes appel

* **Biologie urinaire initiale** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- pH, osmolarité urinaire
- Sodium (FE sodium), potassium (GTTK), chlorure
- Acide urique
- Phosphaturie et taux de réabsorption du phosphate : $[1 - (\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphates sériques} \times \text{créatinine urinaire})] \times 100$
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Magnésium
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie, $\beta 2$ micro globulinurie
- Chromatographie des acides aminés urinaires

** **Biologie urinaire de suivi** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

*** **Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :**

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH
- 25 OH vitamine D
- Vitamine B12 sérique, si taux bas doser AMM urinaire et homocystéine totale plasmatique
- Ferritine,
- Zinc et sélénium sériques
- Folates intra-érythrocytaires
- Carnitine totale et libre

Tyrosinémie de type I

Risque aigu en cas d'inobservance du traitement par Nitison® (Orfadin®)
En dehors de cette situation : pas de risque aigu chez les patients traités.

Etiquette

1 PHYSIOPATHOLOGIE

Cette pathologie N'EST PAS à risque de coma ou de décompensation métabolique aiguë chez les patients correctement traités

Il s'agit d'un déficit d'une enzyme sur la voie de dégradation de la tyrosine, avec une toxicité hépatique (insuffisance hépatique, cirrhose, risque au long cours de carcinome hépato-cellulaire) et rénale (tubulopathie proximale). Le diagnostic est réalisé dans les premiers mois de vie devant une insuffisance hépatique ou plus précocement par dépistage néonatal.

Cette maladie nécessite:

- Un traitement médicamenteux indispensable : NTBC ou Orfadin (Nitison®) à la dose de 1 à 2mg/kg/j per os
- Un régime diététique hypo-protidique strict avec des apports contrôlés en tyrosine et substitut d'acides aminés. Ce régime exclut totalement de l'alimentation viande, poisson, œufs, ainsi que d'autres aliments riches en protéines.

Il est important que ce régime soit poursuivi, y compris en cas d'hospitalisation, mais il n'y a aucun risque aigu de décompensation en cas d'erreur diététique isolée, ou d'interruption du régime.

- 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) ou si biberon: PFD1® / Energivit® / Duocal® : 1 cuillère mesure pour 30 mL d'eau (0,7 Kcal/ml)

2 EN CAS D'HOSPITALISATION OU DE PATHOLOGIE INTERCURRENTTE

Il est indispensable de s'assurer que le traitement par Orfadin® est régulièrement pris, sans interruption récente, et de le poursuivre (si doute sur la compliance: doser NTBC, Succinylacétone et D-Ala urinaire – cf modalités au verso)

En cas d'interruption de traitement par Orfadin, risque de crise aiguë « pseudo-porphyrique » rare mais grave. La symptomatologie initiale est insidieuse, débute souvent après quelques semaines d'arrêt parfois déclenchée par un épisode infectieux banal : asthénie, agitation et psychose, anorexie, vomissements, douleurs abdominales avec hyponatrémie et parfois auto-mutilation, HTA, tachycardie. Ensuite, le tableau clinique se complète de paresthésies douloureuses et d'une polyneuropathie motrice ascendante de type « pseudo-Guillain Barré » avec hyperextension, paralysie des extrémités (tétraparésie) et du diaphragme (paralysie respiratoire), convulsions puis décès par asphyxie. Ces manifestations régressent en quelques semaines après reprises du NTBC. Cette situation requiert ventilation artificielle, analgésie (morphine), correction hyponatrémie, et apport énergétique (perfusion glucosée), bêta-bloquants, clonazepam, diazepam. Un traitement par hème arginate (Normosang) doit être envisagé (contact centre français des porphyries (<https://www.porphyr.net/contact/>)). Voir le protocole d'urgence détaillé pour la prise en charge d'une crise aiguë porphyrique.

3 CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- Aspirine et AINS sont contre-indiqués. Tous les autres traitements peuvent être donnés.
- Toutes les vaccinations sont préconisées.
- En cas de chirurgie : pas de précaution particulière. Pas de contre-indication aux anesthésiants, en dehors d'une crise aiguë pseudo-porphyrique (cf ci-dessus)

NE JAMAIS ARRETER LE TRAITEMENT PAR NTBC (Orfadin) Y COMPRIS EN CAS DE MISE A JEUN. Ce traitement n'existe que Per Os, pas de forme IV disponible.

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

MODALITES DE PRELEVEMENT ET D'ENVOI DES PRELEVEMENTS POUR DOSAGE DU NTBC, Succinylacétone et D-ALA urinaire

- Prélèvement sanguin pour dosage du NTBC:
 - Tube héparinate de lithium (vert) 3ml. Centrifuger, aliquoter le plasma dans 2 tubes puis congeler à -20°C. Acheminement du plasma congelé au laboratoire.
 - Préciser avec la demande l'heure de prise du traitement par orfadin, la posologie et l'heure de prélèvement.
- Prélèvement urinaire pour succinylacétone et D-ALA:
 - Urines de 12h si possible, ou échantillon 10 ml. Congeler à -20°C. Acheminement des urines congelées au laboratoire.

Coordonnées du laboratoire:
 Laboratoire de Biochimie niveau 3
 Hôpital Bicêtre – APHP-Université Paris Saclay
 78 rue du général Leclerc
 94275 Le Kremlin Bicêtre
 Tél : 01 45 21 26 05 / Fax : 01 45 21 35 74

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

A compléter par chaque service

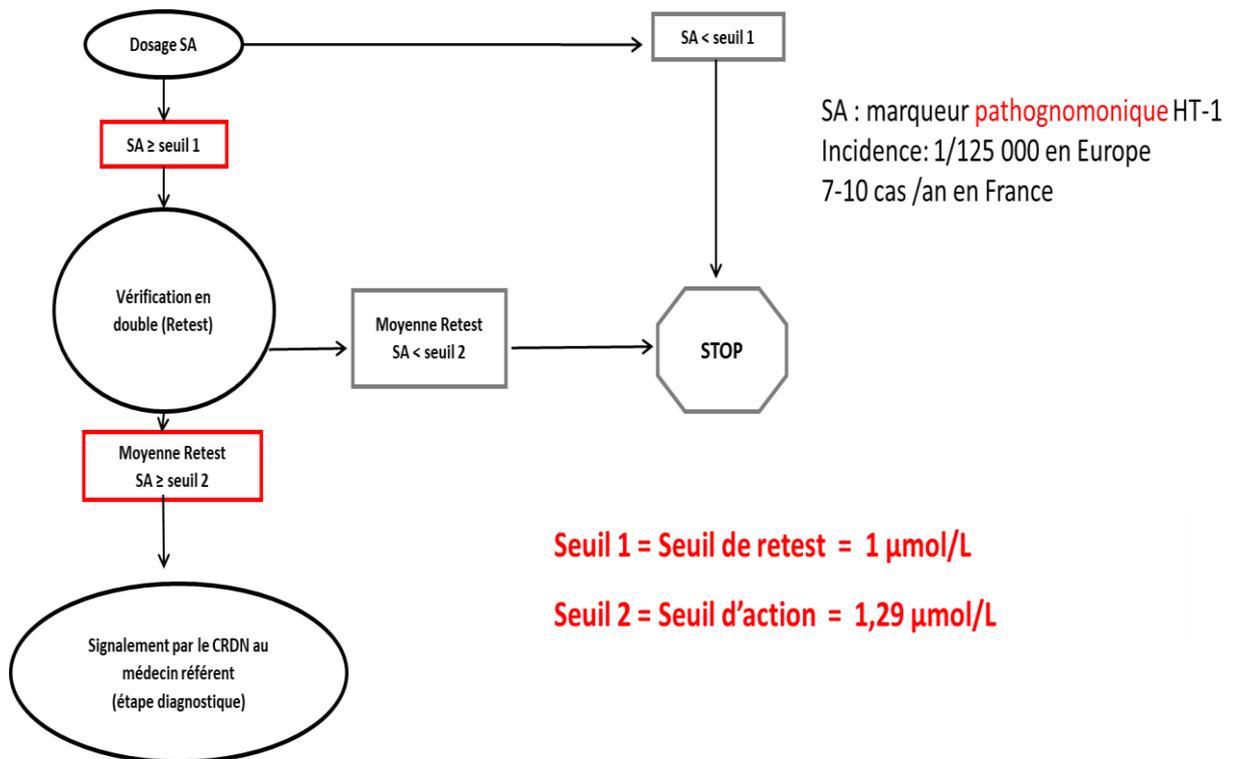
La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

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

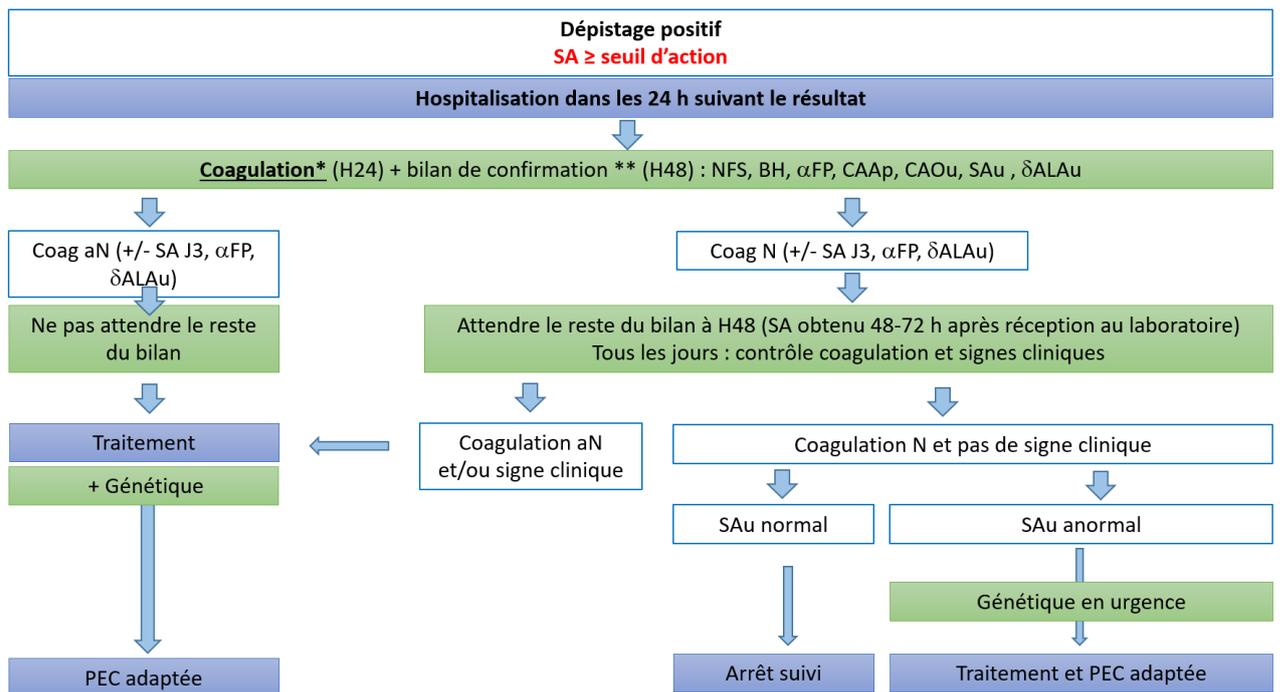
Certificat remis le

Dr

Annexe 10. Arbre décisionnel du dépistage néonatal (proposition Commission biologie 2022)



Annexe 11. Arbre décisionnel de la prise en charge au dépistage néonatal



* Bilan de coagulation : Facteurs I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI

** Bilan de confirmation : cs paragraphe ci-dessous

Coag N = normale et Coag aN = anormale

Les examens biologiques de confirmation (obligatoires, avant traitement) sur de **nouveaux prélèvements** consistent en :

- 1) SA **urinaire** (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre) : **les résultats doivent être obtenus au maximum 48h-72H après l'arrivée du prélèvement au laboratoire**
- 2) CAOu (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre)
- 3) δ-ALA u (miction, volume minimal 2 ml, à conserver au frais et **à l'abri de la lumière**)
- 4) CAAP (1 microtube hépariné, envoyer 250 µL de plasma hépariné congelé si l'analyse est réalisée dans un autre centre)

NB : si l'ensemble des analyses urinaires est réalisé dans le même laboratoire, le volume d'urine requis peut être réduit.

De rares cas de faux positifs (mild HyperSA : MHSA) pourront évoquer un pseudo déficit en FAAH (Yang et al. 2018) avec des taux de SA entre 3 et 5 fois la normale, sans déficit de la fonction hépatique à la naissance nécessitant un suivi sans traitement, ou un déficit en Maleylacetoacetate isomerase deficiency (MAAI) (Yang et al. 2017) avec un niveau de SA au diagnostic 10 à 100 fois moins élevé qu'un patient atteint de tyrosinémie de type I, ne nécessitant pas de traitement mais une surveillance. Ces diagnostics rares d'élimination seront confirmés par les résultats de l'étude génétique demandée dès la suspicion diagnostique et la mise en route du traitement. La prise en charge sera adaptée dans un second temps.

Annexe 12. Liste des participants

La rédaction de ce PNDS a été coordonnée par le Dr Karine Mention, Pédiatre métabolicien, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Lille, LILLE

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Karl Barange, hépatologue adulte, CHU Toulouse, TOULOUSE
- Dr Magalie Barth, pédiatre métabolicien, CHU Angers, ANGERS
- Mme Claire Belloche, diététicienne, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS.
- Dr Pierre Broué, hépatologue, CHU Rangueil, TOULOUSE
- Dr Laurène Dehoux, néphrologue, CHU Necker-Enfants Malades, PARIS
- Mme Aline Dernis, diététicienne, CHU Lille, LILLE
- Dr Anne-Frédérique Dessein, biologiste, CHU Lille, LILLE
- Mme Sandrine Dubois, diététicienne, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS.
- Dr Alain Fouilhoux, pédiatre métabolicien, CHU Lyon, LYON
- Dr Stéphanie Franchi Abella, radiologue, Necker, AP-HP, PARIS
- Dr Muriel Girard, hépatologue pédiatre, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Dalila Habes, hépatologue pédiatre, Bicêtre, AP-HP, PARIS
- Pr Francois Maillot, métabolicien adulte, CHU Tours, TOURS
- Dr Gilles Renom, biologiste, CHU Lille, LILLE
- Dr Charlotte Samaille, néphropédiatre, CHU de Lille, LILLE
- Pr Manuel Schiff, pédiatre métabolicien, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Aude Servais, néphrologue adulte, Necker, AP-HP, PARIS
- Dr Anne Spraul, biologiste, Bicêtre, AP-HP, PARIS
- Mme Joëlle Wenz, diététicienne, Bicêtre, AP-HP, PARIS

Relecteurs (ordre alphabétique)

- Dr Cécile Acquaviva, biologiste, CHU Lyon, LYON
- Dr Jean-Meidi Alili, pharmacien, Filière G2M, CHU-Necker Enfants Malades, Paris
- Pr Sybil Charrière, endocrinologue-nutritionniste métabolicien, CHU Lyon, LYON
- Dr Claire Douillard, endocrinologue métabolicien, CHU Lille, LILLE
- Pr Frédéric Gottrand, gastro-pédiatre, CHU Lille, LILLE
- Dr Thao Nguyen-Khoa, biologiste responsable du Centre Régional de Dépistage Néonatal – Ile de France, PARIS
- Mr William Peret, diététicien, CHU de Bordeaux, BORDEAUX
- Dr Dominique DEBRAY, gastro-entérologue, CHU-Necker Enfants Malades, Paris
- Association Les enfants du jardin
- Association Ensemble contre la tyrosinémie

Annexe 13. Références bibliographiques

- Äärelä, Linnea, Pasi I. Nevalainen, Kalle Kurppa, et Pauliina Hiltunen. 2020. « First Scandinavian Case of Successful Pregnancy during Nitisinone Treatment for Type 1 Tyrosinemia ». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 33 (5): 661-64. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0540>.
- Allard, Pierre, André Grenier, Mark S. Korson, et Thomas H. Zytovicz. 2004. « Newborn Screening for Hepatorenal Tyrosinemia by Tandem Mass Spectrometry: Analysis of Succinylacetone Extracted from Dried Blood Spots ». *Clinical Biochemistry* 37 (11): 1010-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006>.
- Angelico, Roberta, Silvia Trapani, Michele Colledan, Umberto Cillo, Tullia Maria De Feo, et Marco Spada. 2018. « Higher Retransplantation Rate Following Extended Right Split-Liver Transplantation: An Analysis from the Eurotransplant Liver Follow-up Registry ». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 24 (6): 849-50. <https://doi.org/10.1002/lt.25035>.
- Arnon, Ronen, Rachel Annunziato, Tamir Miloh, Melissa Wasserstein, Hiroshi Sogawa, Monique Wilson, Frederick Suchy, et Nanda Kerkar. 2011. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia Type I: Analysis of the UNOS Database ». *Pediatric Transplantation* 15 (4): 400-405. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x>.
- Arora, N., O. Stumper, J. Wright, D. A. Kelly, et P. J. McKiernan. 2006. « Cardiomyopathy in Tyrosinaemia Type I Is Common but Usually Benign ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (1): 54-57. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0203-5>.
- Barone, Helene, Yngve T. Blikrud, Irene B. Elgen, Peter D. Szigetvari, Rune Kleppe, Sadaf Ghorbani, Eirik V. Hansen, et Jan Haavik. 2020. « Tyrosinemia Type 1 and Symptoms of ADHD: Biochemical Mechanisms and Implications for Treatment and Prognosis ». *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 183 (2): 95-105. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32764>.
- Barthelmes, Ludger, et Iain S. Tait. 2005. « Liver Cell Adenoma and Liver Cell Adenomatosis ». *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 7 (3): 186-96. <https://doi.org/10.1080/13651820510028954>.
- Bartlett, David C., Mary Anne Preece, Elisabeth Holme, Carla Lloyd, Phil N. Newsome, et Patrick J. McKiernan. 2013. « Plasma Succinylacetone Is Persistently Raised after Liver Transplantation in Tyrosinaemia Type 1 ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 36 (1): 15-20. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9482-1>.
- Baumann, Ulrich, René Adam, Christophe Duvoux, Rafael Mikolajczyk, Vincent Karam, Lorenzo D'Antiga, Christophe Chardot, et al. 2018. « Survival of Children after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma ». *Liver Transplantation* 24 (2): 246-55. <https://doi.org/10.1002/lt.24994>.
- Bendadi, Fatiha, Tom J. de Koning, Gepke Visser, Hubertus C. M. T. Prinsen, Monique G. M. de Sain, Nanda Verhoeven-Duif, Gerben Sinnema, Francjan J. van Spronsen, et Peter M. van Hasselt. 2014. « Impaired Cognitive Functioning in Patients with Tyrosinemia Type I Receiving Nitisinone ». *The Journal of Pediatrics* 164 (2): 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.001>.
- Blackburn, Patrick R., Raymond D. Hickey, Rebecca A. Nace, Nasra H. Giama, Daniel L. Kraft, Andrew J. Bordner, Roongruedee Chaiteerakij, et al. 2016. « Silent Tyrosinemia

- Type I Without Elevated Tyrosine or Succinylacetone Associated with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma ». *Human Mutation* 37 (10): 1097-1105.
<https://doi.org/10.1002/humu.23047>.
- Campbell, Hailey, Rani H. Singh, Eric Hall, et Nadia Ali. 2018. « Caregiver Quality of Life with Tyrosinemia Type 1 ». *Journal of Genetic Counseling* 27 (3): 723-31.
<https://doi.org/10.1007/s10897-017-0157-9>.
- Cassiman, David, Renate Zeevaert, Elisabeth Holme, Eli-Anne Kvittingen, et Jaak Jaeken. 2009. « A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4 (décembre): 28. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-28>.
- Cerone, R., A. R. Fantasia, E. Castellano, L. Moresco, M. C. Schiaffino, et R. Gatti. 2002. « Pregnancy and Tyrosinaemia Type II ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25 (4): 317-18. <https://doi.org/10.1023/a:1016558510123>.
- 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 Société Française De Pédiatrie*, juin, S0929-693X(18)30115-5.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.05.009>.
- Chakrapani, Anupam, Paul Gissen, et Patrick McKiernan. 2012. « Disorders of Tyrosine Metabolism ». In *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, édité par Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, et John H. Walter, 265-76. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2_18.
- Chinsky, Jeffrey M, Rani Singh, Can Ficicioglu, Clara D M van Karnebeek, Markus Grompe, Grant Mitchell, Susan E Waisbren, et al. 2017. « Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations ». *Genetics in Medicine* 19 (12).
<https://doi.org/10.1038/gim.2017.101>.
- Dawson, Charlotte, Radha Ramachandran, Samreen Safdar, Elaine Murphy, Orlando Swayne, Jonathan Katz, Philip N. Newsome, et Tarekegn Geberhiwot. 2020. « Severe Neurological Crisis in Adult Patients with Tyrosinemia Type 1 ». *Annals of Clinical and Translational Neurology* 7 (9): 1732-37. <https://doi.org/10.1002/acn3.51160>.
- Devictor, D., L. Desplanques, D. Debray, Y. Ozier, A. M. Dubousset, J. Valayer, D. Houssin, O. Bernard, et G. Huault. 1992. « Emergency Liver Transplantation for Fulminant Liver Failure in Infants and Children ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 16 (5): 1156-62.
- Di Giorgio, A., A. Sonzogni, A. Piccichè, G. Alessio, E. Bonanomi, M. Colledan, et L. D'Antiga. 2017. « Successful Management of Acute Liver Failure in Italian Children: A 16-Year Experience at a Referral Centre for Paediatric Liver Transplantation ». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 49 (10): 1139-45. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.05.026>.
- Durand, P., D. Debray, R. Mandel, C. Baujard, S. Branchereau, F. Gauthier, E. Jacquemin, et D. Devictor. 2001. « Acute Liver Failure in Infancy: A 14-Year Experience of a Pediatric Liver Transplantation Center ». *The Journal of Pediatrics* 139 (6): 871-76.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119989>.
- « EFSA Dietary reference values for the EU ». s. d.
- Fois, A., M. Cioni, P. Balestri, G. Bartalini, R. Baumgartner, et C. Bachmann. 1986. « Biotinidase Deficiency: Metabolites in CSF ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 9 (3): 284-85. <https://doi.org/10.1007/BF01799663>.

- Francis, D. E., D. M. Kirby, et G. N. Thompson. 1992. « Maternal Tyrosinaemia II: Management and Successful Outcome ». *European Journal of Pediatrics* 151 (3): 196-99. <https://doi.org/10.1007/BF01954383>.
- Freese, D. K., M. Tuchman, S. J. Schwarzenberg, H. L. Sharp, J. M. Rank, J. R. Bloomer, N. L. Ascher, et W. D. Payne. 1991. « Early Liver Transplantation Is Indicated for Tyrosinemia Type I ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 13 (1): 10-15. <https://doi.org/10.1097/00005176-199107000-00002>.
- García, María Ignacia, Alicia de la Parra, Carolina Arias, Miguel Arredondo, et Juan Francisco Cabello. 2017. « Long-Term Cognitive Functioning in Individuals with Tyrosinemia Type 1 Treated with Nitisinone and Protein-Restricted Diet ». *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 11 (juin): 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.016>.
- García Segarra, N., S. Roche, A. Imbard, J. F. Benoist, M. O. Grenèche, A. Davit-Spraul, et H. Ogier de Baulny. 2010. « Maternal and Fetal Tyrosinemia Type I ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 33 Suppl 3 (décembre): S507-510. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9569-8>.
- Ginkel, Willem G. van, Rianne Jahja, Stephan C. J. Huijbregts, Anne Daly, Anita MacDonald, Corinne De Laet, David Cassiman, et al. 2016. « Neurocognitive Outcome in Tyrosinemia Type 1 Patients Compared to Healthy Controls ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0472-5>.
- Ginkel, Willem G. van, Rianne Jahja, Stephan C. J. Huijbregts, et Francjan J. van Spronsen. 2017. « Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 111-22. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_10.
- Ginkel, Willem G. van, Iris L. Rodenburg, Cary O. Harding, Carla E. M. Hollak, M. Rebecca Heiner-Fokkema, et Francjan J. van Spronsen. 2019. « Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1 ». *Paediatric Drugs* 21 (6): 413-26. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00364-4>.
- Grompe, M. 2001. « The Pathophysiology and Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Seminars in Liver Disease* 21 (4): 563-71. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19035>.
- Halac, Ugur, Josée Dubois, et Grant A. Mitchell. 2017. « The Liver in Tyrosinemia Type I: Clinical Management and Course in Quebec ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 75-83. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_6.
- Hegarty, Robert, Nedim Hadzic, Paul Gissen, et Anil Dhawan. 2015. « Inherited Metabolic Disorders Presenting as Acute Liver Failure in Newborns and Young Children: King's College Hospital Experience ». *European Journal of Pediatrics* 174 (10): 1387-92. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2540-6>.
- Herzog, Denise, Steven Martin, Sophie Turpin, et Fernando Alvarez. 2006. « Normal Glomerular Filtration Rate in Long-Term Follow-up of Children after Orthotopic Liver Transplantation ». *Transplantation* 81 (5): 672-77. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000185194.62108.a7>.
- Holme, E., et S. Lindstedt. 2000. « Nontransplant Treatment of Tyrosinemia ». *Clinics in Liver Disease* 4 (4): 805-14. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70142-2](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70142-2).
- Honar, Naser, Nader Shakibazad, Zahra Serati Shirazi, Seyed Mohsen Dehghani, et Soroor Inaloo. 2017. « Neurological Crises after Discontinuation of Nitisinone (NTBC) Treatment in Tyrosinemia ». *Iranian Journal of Child Neurology* 11 (4): 66-70.
- Hostetter, M. K., H. L. Levy, H. S. Winter, G. J. Knight, et J. E. Haddow. 1983. « Evidence for Liver Disease Preceding Amino Acid Abnormalities in Hereditary Tyrosinemia ».

- The New England Journal of Medicine* 308 (21): 1265-67.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198305263082105>.
- Jamiolkowski, Dagmar, Stefan Kölker, Esther M. Glahn, Ivo Barić, Jiri Zeman, Matthias R. Baumgartner, Chris Mühlhausen, et al. 2016. « Behavioural and Emotional Problems, Intellectual Impairment and Health-Related Quality of Life in Patients with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39 (2): 231-41. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9887-8>.
- Karaca, Can A., Cahit Yilmaz, Rasim Farajov, Zaza Iakobadze, Sema Aydogdu, et Murat Kilic. 2019. « Live Donor Liver Transplantation for Type 1 Tyrosinemia: An Analysis of 15 Patients ». *Pediatric Transplantation* 23 (6): e13498.
<https://doi.org/10.1111/ptr.13498>.
- Kassel, Rachel, Laurie Sprietsma, et David A. Rudnick. 2015. « Pregnancy in an NTBC-Treated Patient with Hereditary Tyrosinemia Type I ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60 (1): e5-7.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a27463>.
- Khanna, Rajeev, et Sanjeev Verma. 2018. « Pediatric hepatocellular carcinoma ». *World Journal of Gastroenterology* 24 (septembre): 3980-99.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>.
- Koelink, C. J. L., P. van Hasselt, A. van der Ploeg, M. M. van den Heuvel-Eibrink, F. A. Wijburg, C. M. A. Bijleveld, et F. J. van Spronsen. 2006. « Tyrosinemia Type I Treated by NTBC: How Does AFP Predict Liver Cancer? » *Molecular Genetics and Metabolism* 89 (4): 310-15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.07.009>.
- Laet, Corinne de, Carlo Dionisi-Vici, James V. Leonard, Patrick McKiernan, Grant Mitchell, Lidia Monti, Hélène Ogier de Baulny, Guillem Pintos-Morell, et Ute Spiekercötter. 2013. « Recommendations for the Management of Tyrosinaemia Type 1 ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (janvier): 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-8>.
- Larochelle, Jean, Fernando Alvarez, Jean-François Bussi eres, Isabelle Chevalier, Louis Dallaire, Jos e Dubois, Frédéric Faucher, et al. 2012. « Effect of Nitisinone (NTBC) Treatment on the Clinical Course of Hepatorenal Tyrosinemia in Québec ». *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (1-2): 49-54.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.022>.
- Liu, Yuan, Yi Luo, Lei Xia, Bi Jun Qiu, Tao Zhou, Ming Xuan Feng, Feng Xue, et al. 2020. « Living-Donor Liver Transplantation for Children with Tyrosinemia Type I ». *Journal of Digestive Diseases* 21 (3): 189-94. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12846>.
- Maiorana, A., M. Malamisura, F. Emma, S. Boenzi, V. M. Di Ciommo, et C. Dionisi-Vici. 2014. « Early Effect of NTBC on Renal Tubular Dysfunction in Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Molecular Genetics and Metabolism* 113 (3): 188-93.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.021>.
- Marca, Giancarlo la, Sabrina Malvagia, Elisabetta Pasquini, Marzia Innocenti, Maira Rebollido Fernandez, Maria Alice Donati, et Enrico Zammarchi. 2008. « The Inclusion of Succinylacetone as Marker for Tyrosinemia Type I in Expanded Newborn Screening Programs ». *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM* 22 (6): 812-18. <https://doi.org/10.1002/rcm.3428>.
- Masurel-Paulet, A., J. Poggi-Bach, M.-O. Rolland, O. Bernard, N. Guffon, D. Dobbelaere, J. Sarles, H. Ogier de Baulny, et G. Touati. 2008. « NTBC Treatment in Tyrosinaemia Type I: Long-Term Outcome in French Patients ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31 (1): 81-87. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0793-1>.

- Mayorandan, Sebene, Uta Meyer, Gülden Gokcay, Nuria Garcia Segarra, Hélène Ogier de Baulny, Francjan van Spronsen, Jiri Zeman, et al. 2014a. « Cross-Sectional Study of 168 Patients with Hepatorenal Tyrosinaemia and Implications for Clinical Practice ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (août): 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>.
- . 2014b. « Cross-Sectional Study of 168 Patients with Hepatorenal Tyrosinaemia and Implications for Clinical Practice ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (août): 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>.
- McKiernan, P. J., Mary Anne Preece, et Anupam Chakrapani. 2015. « Outcome of Children with Hereditary Tyrosinaemia Following Newborn Screening ». *Archives of Disease in Childhood* 100 (8): 738-41. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306886>.
- McKiernan, Patrick. 2017. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinaemia Type 1 in the United Kingdom ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 85-91. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_7.
- McKiernan, Patrick J. 2006. « Nitisinone in the Treatment of Hereditary Tyrosinaemia Type 1 ». *Drugs* 66 (6): 743-50. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666060-00002>.
- Mitchell, G., J. Larochelle, M. Lambert, J. Michaud, A. Grenier, H. Ogier, M. Gauthier, J. Lacroix, M. Vanasse, et A. Larbrisseau. 1990. « Neurologic Crises in Hereditary Tyrosinemia ». *The New England Journal of Medicine* 322 (7): 432-37. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002153220704>.
- Mitchell, Grant A., et Hao Yang. 2017. « Remaining Challenges in the Treatment of Tyrosinemia from the Clinician's Viewpoint ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 205-13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_19.
- Morrow, Geneviève, et Robert M. Tanguay. 2017. « Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 9-21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_2.
- Mourad, Abbas, Sylvie Deuffic-Burban, Nathalie Ganne-Carrié, Thibaud Renaut-Vantroys, Isabelle Rosa, Anne-Marie Bouvier, Guy Launoy, et al. 2014. « Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients with Compensated Hepatitis C Virus (HCV)-Related Cirrhosis Aware of Their HCV Status Improves Survival: A Modeling Approach ». *Hepatology* 59 (4): 1471-81. <https://doi.org/10.1002/hep.26944>.
- Murcia, F. J., J. Vazquez, M. Gamez, M. Lopez Santamaria, A. de la Vega, M. C. Diaz, P. Jara, et J. Tovar. 1995. « Liver Transplantation in Type I Tyrosinemia ». *Transplantation Proceedings* 27 (4): 2301-2.
- Ouattara, Abdoulaye, Noemie Resseguier, Aline Cano, Pascale De Lonlay, Jean-Baptiste Arnoux, Anais Brassier, Manuel Schiff, et al. 2022. « Determinants of Quality of Life in Children with Inborn Errors of Metabolism Receiving a Restricted Diet ». *The Journal of Pediatrics* 242 (mars): 192-200.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.11.021>.
- Paradis, K., A. Weber, E. G. Seidman, J. Larochelle, L. Garel, C. Lenaerts, et C. C. Roy. 1990. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia: The Quebec Experience ». *American Journal of Human Genetics* 47 (2): 338-42.
- Pierik, L. J. W. M., F. J. van Spronsen, C. M. A. Bijleveld, et C. M. L. van Dael. 2005. « Renal Function in Tyrosinaemia Type I after Liver Transplantation: A Long-Term Follow-Up ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 28 (6): 871-76. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0059-0>.
- Pohorecka, Monika, Marta Biernacka, Anna Jakubowska-Winecka, Marcin Biernacki, Katarzyna Kuśmierska, Agnieszka Kowalik, et Jolanta Sykut-Cegielska. 2012.

- « Behavioral and Intellectual Functioning in Patients with Tyrosinemia Type I ». *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism* 18 (3): 96-100.
- Priestley, Jessica R. C., Hana Alharbi, Katharine Press Callahan, Herodes Guzman, Irma Payan-Walters, Ligia Smith, Can Ficioglu, Rebecca D. Ganetzky, et Rebecca C. Ahrens-Nicklas. 2020. « The Importance of Succinylacetone: Tyrosinemia Type I Presenting with Hyperinsulinism and Multiorgan Failure Following Normal Newborn Screening ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (2): 39. <https://doi.org/10.3390/ijns6020039>.
- Québec NTBC Study Group, Fernando Alvarez, Suzanne Atkinson, Manon Bouchard, Catherine Brunel-Guitton, Daniela Buhas, Jean-François Bussi eres, et al. 2017. « The Québec NTBC Study ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 187-95. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_17.
- Rafati, Maryam, Faezeh Mohamadhashem, Azadeh Hoseini, Somayeh Darzi Ramandi, et Saeed Reza Ghaffari. 2016. « Prenatal Diagnosis of Tyrosinemia Type 1 Using Next Generation Sequencing ». *Fetal and Pediatric Pathology* 35 (4): 282-85. <https://doi.org/10.3109/15513815.2016.1167149>.
- Ranganathan, Sarangarajan, Dolores Lopez-Terrada, et Rita Alaggio. 2020. « Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update ». *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 23 (2): 79-95. <https://doi.org/10.1177/1093526619875228>.
- Russo, P. A., G. A. Mitchell, et R. M. Tanguay. 2001. « Tyrosinemia: A Review ». *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 4 (3): 212-21. <https://doi.org/10.1007/s100240010146>.
- Sander, Johannes, Nils Janzen, Michael Peter, Stefanie Sander, Ulrike Steuerwald, Ute Holtkamp, Bernd Schwahn, Ertan Mayatepek, Friedrich K. Trefz, et Anibh M. Das. 2006. « Newborn Screening for Hepatorenal Tyrosinemia: Tandem Mass Spectrometric Quantification of Succinylacetone ». *Clinical Chemistry* 52 (3): 482-87. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.059790>.
- Schlump, J.-U., C. Perot, K. Ketteler, M. Schiff, E. Mayatepek, U. Wendel, et U. Spiekerkoetter. 2008. « Severe Neurological Crisis in a Patient with Hereditary Tyrosinaemia Type I after Interruption of NTBC Treatment ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31 Suppl 2 (décembre): S223-225. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0807-z>.
- Scott, C. Ronald. 2006. « The Genetic Tyrosinemias ». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 142C (2): 121-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30092>.
- Shoemaker, L. R., C. F. Strife, W. F. Balistreri, et F. C. Ryckman. 1992. « Rapid Improvement in the Renal Tubular Dysfunction Associated with Tyrosinemia Following Hepatic Replacement ». *Pediatrics* 89 (2): 251-55.
- Sindhi, Rakesh, Vinayak Rohan, Andrew Bukowinski, Sameh Tadros, Jean de Ville de Goyet, Louis Rapkin, et Sarangarajan Ranganathan. 2020. « Liver Transplantation for Pediatric Liver Cancer ». *Cancers* 12 (3): E720. <https://doi.org/10.3390/cancers12030720>.
- Spronsen, F. J. van, R. Berger, G. P. Smit, J. B. de Klerk, M. Duran, C. M. Bijleveld, H. van Faassen, M. J. Slooff, et H. S. Heymans. 1989. « Tyrosinaemia Type I: Orthotopic Liver Transplantation as the Only Definitive Answer to a Metabolic as Well as an

- Oncological Problem ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 12 Suppl 2: 339-42. <https://doi.org/10.1007/BF03335416>.
- Spronsen, F. J. van, Y. Thomasse, G. P. Smit, J. V. Leonard, P. T. Clayton, V. Fidler, R. Berger, et H. S. Heymans. 1994. « Hereditary Tyrosinemia Type I: A New Clinical Classification with Difference in Prognosis on Dietary Treatment ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 20 (5): 1187-91.
- Spronsen, Francjan J. van, Charles M. A. Bijleveld, Bianca T. van Maldegem, et Frits A. Wijburg. 2005. « Hepatocellular Carcinoma in Hereditary Tyrosinemia Type I despite 2-(2 Nitro-4-3 Trifluoro- Methylbenzoyl)-1, 3-Cyclohexanedione Treatment ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40 (1): 90-93. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00017>.
- Spronsen, Francjan J. van, Margreet van Rijn, Uta Meyer, et Anibh M. Das. 2017. « Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 197-204. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_18.
- Squires, James E., Estella M. Alonso, Samar H. Ibrahim, Vania Kasper, Mohit Kehar, Mercedes Martinez, et Robert H. Squires. 2022. « North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 74 (1): 138-58. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003268>.
- Squires, Robert H., Benjamin L. Shneider, John Bucuvalas, Estella Alonso, Ronald J. Sokol, Michael R. Narkewicz, Anil Dhawan, et al. 2006. « Acute Liver Failure in Children: The First 348 Patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group ». *The Journal of Pediatrics* 148 (5): 652-58. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.051>.
- Stinton, Chris, Hannah Fraser, Julia Geppert, Rebecca Johnson, Martin Connock, Samantha Johnson, Aileen Clarke, et Sian Taylor-Phillips. 2021. « Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots—A Systematic Review of Test Accuracy ». *Frontiers in Pediatrics* 9 (mars): 606194. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.606194>.
- Sundaram, Shikha S., Estella M. Alonso, Michael R. Narkewicz, Song Zhang, Robert H. Squires, et Pediatric Acute Liver Failure Study Group. 2011. « Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure ». *The Journal of Pediatrics* 159 (5): 813-818.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.016>.
- Thimm, Eva, Renate Richter-Werkle, Gudrun Kamp, Bettina Molke, Diran Herebian, Dirk Klee, Ertan Mayatepek, et Ute Spiekerkoetter. 2012. « Neurocognitive Outcome in Patients with Hypertyrosinemia Type I after Long-Term Treatment with NTBC ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (2): 263-68. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9394-5>.
- Tissières, Pierre, Eduardo da Cruz, Walid Habre, Yacine Aggoun, Noury Mensi, Afksendyios Kalangos, et Maurice Beghetti. 2008. « Value of Brain Natriuretic Peptide in the Perioperative Follow-up of Children with Valvular Disease ». *Intensive Care Medicine* 34 (6): 1109-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1025-8>.
- Turgeon, Coleman, Mark J. Magera, Pierre Allard, Silvia Tortorelli, Dimitar Gavrillov, Devin Oglesbee, Kimiyo Raymond, Piero Rinaldo, et Dietrich Matern. 2008. « Combined Newborn Screening for Succinylacetone, Amino Acids, and Acylcarnitines in Dried Blood Spots ». *Clinical Chemistry* 54 (4): 657-64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.101949>.

- Vanclooster, A., R. Devlieger, W. Meersseman, A. Spraul, K. Vande Kerckhove, P. Vermeersch, A. Meulemans, K. Allegaert, et D. Cassiman. 2012. « Pregnancy during Nitisinone Treatment for Tyrosinaemia Type I: First Human Experience ». *JIMD Reports* 5: 27-33. https://doi.org/10.1007/8904_2011_88.
- Vinayak, Rohan, Ruy J. Cruz, Sarangarajan Ranganathan, Ravi Mohanka, George Mazariegos, Kyle Soltys, Geoff Bond, et al. 2017. « Pediatric Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer and Rare Liver Malignancies: US Multicenter and Single-Center Experience (1981-2015) ». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 23 (12): 1577-88. <https://doi.org/10.1002/lt.24847>.
- Vliet, Danique van, Esther van Dam, Margreet van Rijn, Terry G. J. Derks, Gineke Venema-Liefaard, Marrit M. Hitzert, Roelineke J. Lunsing, M. Rebecca Heiner-Fokkema, et Francjan J. van Spronsen. 2015. « Infants with Tyrosinemia Type 1: Should Phenylalanine Be Supplemented? ». *JIMD Reports* 18: 117-24. https://doi.org/10.1007/8904_2014_358.
- Vliet, Kimber van, Willem G. van Ginkel, Rianne Jahja, Anne Daly, Anita MacDonald, Corinne De Laet, Roshni Vara, et al. 2019. « Emotional and Behavioral Problems, Quality of Life and Metabolic Control in NTBC-Treated Tyrosinemia Type 1 Patients ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 285. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1259-2>.
- Wegberg, A. M. J. van, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, et al. 2017. « The Complete European Guidelines on Phenylketonuria: Diagnosis and Treatment ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1): 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- Weinberg, Arthur G., Charles E. Mize, et Howard G. Worthen. 1976. « The Occurrence of Hepatoma in the Chronic Form of Hereditary Tyrosinemia ». *The Journal of Pediatrics* 88 (3): 434-38. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)80259-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)80259-4).
- Wilson, J. M., et Y. G. Jungner. 1968. « [Principles and practice of mass screening for disease] ». *Boletin De La Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau* 65 (4): 281-393.
- Yandza, T., F. Gauthier, et J. Valayer. 1994. « Lessons from the First 100 Liver Transplantations in Children at Bicêtre Hospital ». *Journal of Pediatric Surgery* 29 (7): 905-11. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90013-2).
- Yang, Hao, Walla Al-Hertani, Denis Cyr, Rachel Laframboise, Guy Parizeault, Shu Pei Wang, Francis Rossignol, et al. 2017. « Hypersuccinylacetoemia and Normal Liver Function in Maleylacetoacetate Isomerase Deficiency ». *Journal of Medical Genetics* 54 (4): 241-47. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104289>.
- Yang, Hao, Francis Rossignol, Denis Cyr, Rachel Laframboise, Shu Pei Wang, Jean-François Soucy, Marie-Thérèse Berthier, et al. 2018. « Mildly Elevated Succinylacetone and Normal Liver Function in Compound Heterozygotes with Pathogenic and Pseudodeficient FAH Alleles ». *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 14 (mars): 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.12.002>.
- Yeh, Yen-Po, Tsung-Hui Hu, Po-Yuan Cho, Hsiu-Hsi Chen, Amy Ming-Fang Yen, Sam Li-Sheng Chen, Sherry Yueh-Hsia Chiu, et al. 2014. « Evaluation of Abdominal Ultrasonography Mass Screening for Hepatocellular Carcinoma in Taiwan ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 59 (5): 1840-49. <https://doi.org/10.1002/hep.26703>.
- Zellos, Aglaia, Dominique Debray, Giuseppe Indolfi, Piotr Czubkowski, Marianne Samyn, Nedim Hadzic, Girish Gupte, et al. 2022. « Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: “Acute Liver Failure in Children”: Diagnosis and Initial

Management ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 74 (3): e45-56.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003341>.

Zeltner, Nina A., Markus A. Landolt, Matthias R. Baumgartner, Sarah Lageder, Julia Quitmann, Rachel Sommer, Daniela Karall, et al. 2017. « Living with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism: A Qualitative Analysis of Interviews with Paediatric Patients and Their Parents ». *JIMD Reports* 31: 1-9.
https://doi.org/10.1007/8904_2016_545.