



Suivi thérapeutique des patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type I - Une expérience monocentrique belge

Anne-Sophie Adam

Chimie Médicale

13/02/2025



INTRODUCTION

Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

- **HT-1** : maladie (très) rare touchant le catabolisme de la **tyrosine**
 - Rapporté pour la 1^{ère} fois en 1957
 - 1977 : Déficit en **fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH)** (5^{ème} étape)
 - Transmission **autosomique récessive** (gène *FAH*)
- **Épidémiologie** :
 - **Monde** : 1 / 100.000 nouveau-nés vivants
 - Effets fondateurs +++
 - Incidence la plus élevée : région du Saguenay-Lac-Saint-jean (Québec, CA) = **1 / 1.846** nouveau-nés vivants
 - **Belgique** : estimée entre 1 / 75.000 à 1 / 120.000 nouveau-nés vivants
 - N = ±24



Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

- **Présentation clinique au diagnostic :**

- **Grande hétérogénéité clinique**, même au sein de la même famille
- Apparition à **tout âge** (âge moyen au diagnostic : 15 mois)
- Classée (dans son histoire naturelle) en **3 grands groupes**, selon l'âge d'apparition des symptômes :

	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

17-37% des enfants affectés

Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

• Diagnostic :

➤ **Phénotype métabolique** : à réaliser avant toute intervention thérapeutique

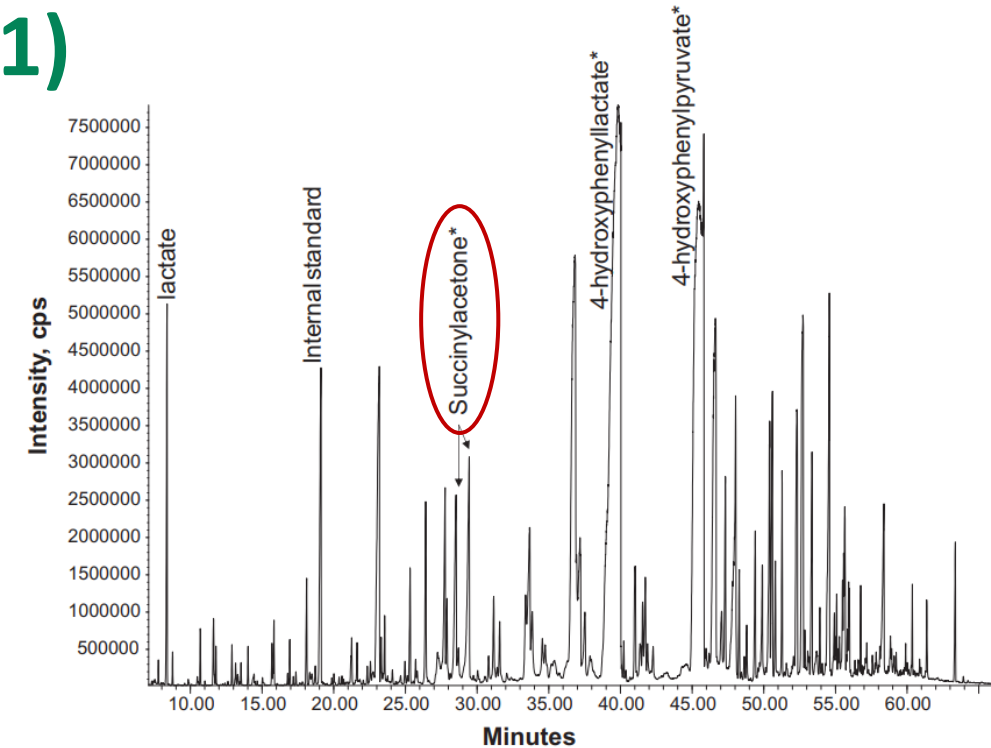
▪ **CAAp** : peu informative → Stigmates d'atteintes hépatiques

▪ **CAOu** :

○ Excrétion massive de dérivés « 4-OH-phényl »

○ Présence de N-Acétyl-Tyrosine et N-Lactyl-Tyrosine

○ Détection de **succinylacétone (SA)** → **Pathognomonique**



➤ **Génotype** :

▪ ~ 100 mutations identifiées

▪ Aucune corrélation génotype-phénotype claire

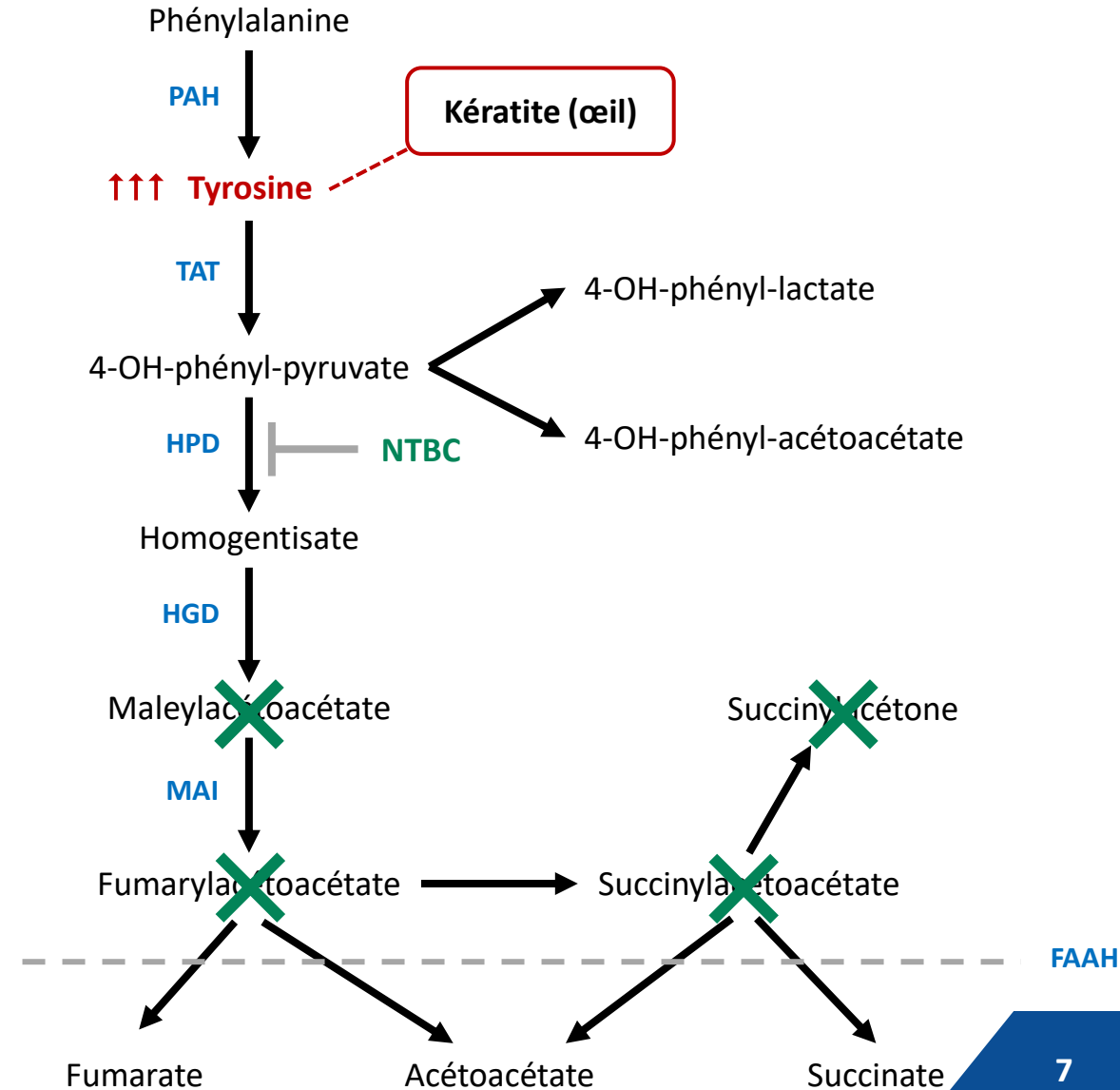
Mutation	Localisation géographique	Fréquence dans la population
c.1062+5G > A (IVS12+5G > A)	Canada français	86%
	Europe du Nord	46%
p.W262X	Finlande	80%
c.554-1G > T (IVS6-1G > T)	Europe du Sud	64%
p.G337S	Norvège	58%
p.Q64H	Pakistan	92%
p.D233V	Turquie	94%

Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

- **Prise en charge :**

- **Thérapeutique : Nitisinone (NTBC, Orfadin®)**

- Puissant inhibiteur compétitif de la 4-OH-phényl-pyruvate dioxygénase (HPD) (2^{ème} étape)
- Dose initiale : 1,0 mg/kg/jour (po., en 1 ou 2 prises)

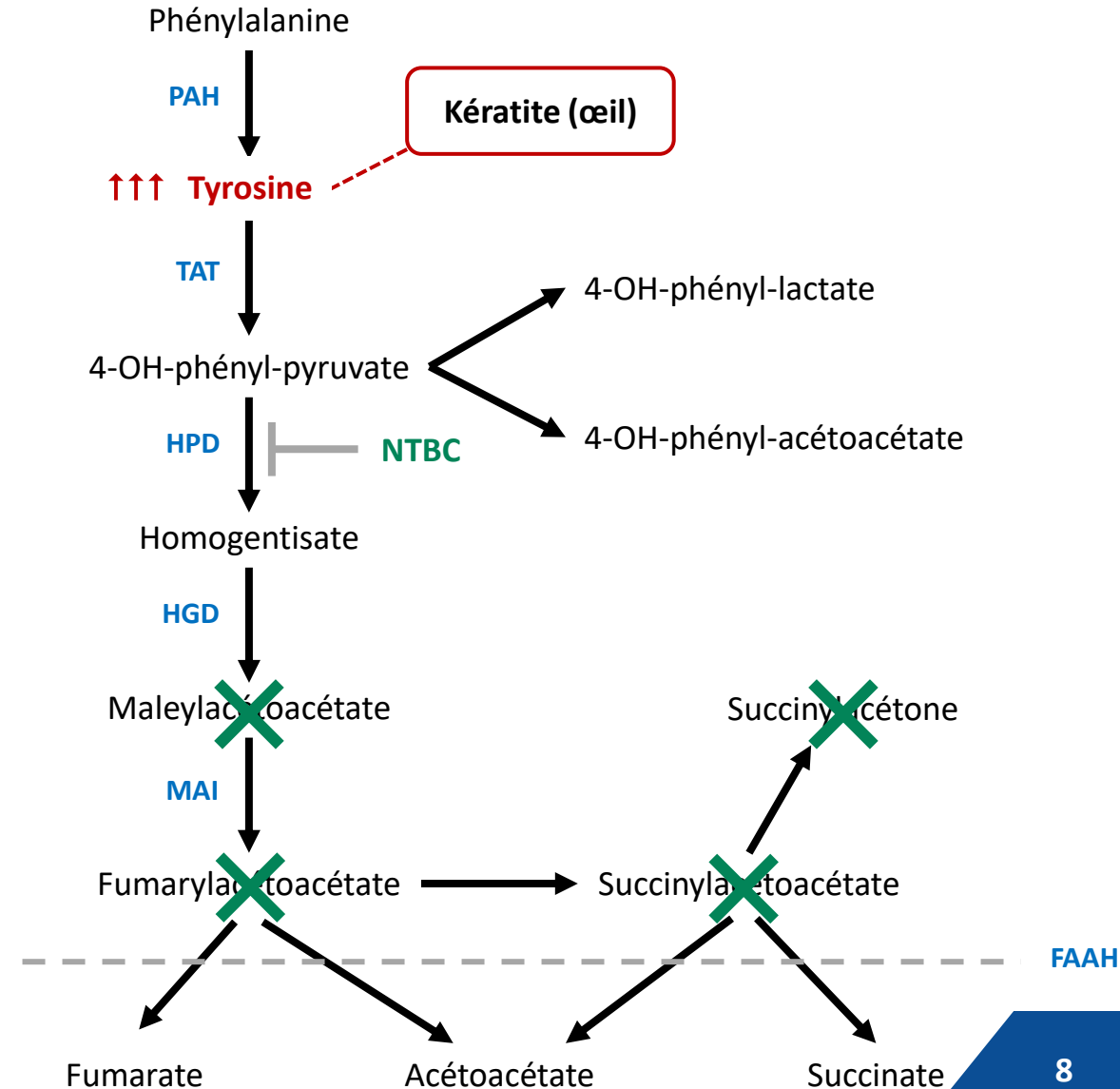


Tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1)

• Prise en charge :

- **Thérapeutique : Nitisinone (NTBC, Orfadin®)**
 - Puissant inhibiteur compétitif de la 4-OH-phényl-pyruvate dioxygénase (HPD)
 - Dose initiale : 1,0 mg/kg/jour (po., en 1 ou 2 prises)
- **Diététique : Restriction en Phe et Tyr**
 - Régime alimentaire restreint en protéines naturelles
 - Mélanges d'AA sans Phe et Tyr
 - Supplémentation en Phe souvent nécessaire

⇒ **Suivi thérapeutique au laboratoire = Suivi thérapeutique pharmacologique + Suivi diététique**



Suivi thérapeutique pharmacologique

- **Principe** : Améliorer la PEC des patients en **ajustant individuellement la dose de certains médicaments**
 - **A priori** : repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques
 - **A posteriori** : repose sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi PK) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (**suivi PD**)
- **Objectifs du STP** :
 - Réduire le taux d'échec thérapeutique (dose insuffisante)
 - Réduire la fréquence des effets indésirables ou toxiques (dose excessive)
- **Indications** : nombreuses
 - **/!** Compliance

SITUATIONS
Réponse insuffisante au traitement
Suspicion de toxicité
Manifestations cliniques ambiguës
Dysfonction d'organe
Interaction médicamenteuse
Economie de médicament
Recherche clinique

Suivi thérapeutique pharmacologique

- **MAIS** le médicament candidat doit répondre aux **critères d'éligibilité** :
 - Grande **variabilité PK interindividuelle**
 - **Stabilité PK** acceptable
 - **Relations PD cohérentes** entre l'exposition à la concentration et la réponse et/ou la toxicité
 - Intervalle thérapeutique **étroit**
 - **Absence de marqueurs PD** de réponse thérapeutique et/ou de toxicité
 - **Durée de traitement suffisante** et **criticité de l'état du patient**
 - **Méthode d'analyse** fiable et rapide directement disponible.

Suivi thérapeutique du NTBC

- **Mise en pratique** : d'après les dernières recommandations de Chinsky *et al.* (2017)
 - **Suivi pharmacocinétique** : Mesure des concentrations sanguines de **NTBC**
 - Objectif : **40 – 60 μM** (plasma)
 - **Suivi pharmacodynamique** : Mesure des concentrations de **succinylacétone (SA)**
 - Approche traditionnellement employée
 - Objectif : **indosable** (urine) et/ou **dans les VR** (plasma ou DBS)
 - **Suivi diététique** : Suivi des concentrations plasmatiques en **Tyr** et **Phe**
 - Objectif : Tyr = **200 – 600 μM**
Phe = **20 – 80 μM**

Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations

Jeffrey M Chinsky¹, Rani Singh², Can Ficioglu³, Clara D M van Karnebeek⁴, Markus Grompe⁵, Grant Mitchell⁶, Susan E Waisbren⁷, Muge Gucsavas-Calikoglu⁸, Melissa P Wasserstein⁹, Katie Coakley¹⁰, C Ronald Scott¹¹

Affiliations + expand

PMID: 28771246 PMCID: PMC5729346 DOI: 10.1038/gim.2017.101

Suivi thérapeutique du NTBC

- **/!\ MAIS :**

- **Suivi thérapeutique pharmacologique :**

- **Aucune preuve disponible** appuyant une approche de surveillance plutôt qu'une autre
- Choix souvent guidé par les **directives locales** et/ou la **possibilité des laboratoires** d'effectuer ces analyses
- **NTBC ne remplit pas** les critères d'éligibilité au STP

- **Critères d'éligibilité :**

- Grande **variabilité PK interindividuelle** ?
- **Stabilité PK** acceptable ?
- **Relations PD cohérentes** entre l'exposition à la concentration et la réponse et/ou la toxicité ?
- ~~Intervalle thérapeutique étroit~~
- ~~Absence de marqueurs PD de réponse thérapeutique et/ou de toxicité~~
- **Durée de traitement suffisante** et **criticité de l'état du patient**
- **Méthode d'analyse** fiable et rapide directement disponible.

Des études formelles portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination **n'ont pas été réalisées avec la nitisinone**. Après administration d'une dose unique de gélules de nitisinone (1 mg/kg de poids corporel) chez 10 hommes volontaires sains, la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 54 heures (allant de 39 à 86 heures). Une analyse pharmacocinétique sur la population a été effectuée une population regroupant 207 patients avec HT-1. Il a été montré que la clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel /jour et que la demi-vie était de 52,1 heures.

- **Suivi diététique :** recommandations reposent exclusivement sur l'atteinte de conc. en Tyr/Phe dans le **plasma**

- Peu de données dispo sur la corrélation avec DBS pour la Tyr (contradictoires)
- Limite fortement l'utilisation du DBS dans le suivi diététique à domicile

Comparative Study > Clin Biochem. 2004 Oct;37(10):857-62.
doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.06.004.

Determination of phenylalanine and tyrosine in dried blood specimens by ion-exchange chromatography using the Hitachi L-8800 analyzer

Pierre Allard ¹, Lurley D Cowell, Thomas H Zytovicz, Mark S Korson, Mary G Ampola

Comparative Study > Clin Biochem. 2015 Jan;48(1-2):14-8.
doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.014. Epub 2014 Sep 28.

Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring--implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia

Urh Grosej ¹, Simona Murko ², Mojca Zerjav Tansek ¹, Jernej Kovac ², Alenka Trampus Bakija ², Barbka Repic Lampret ², Tadej Battelino ³

Pas de ≠

- 15,5%



OBJECTIFS

Objectifs

- **Première partie : Suivi thérapeutique pharmacologique**

- Existe-t-il une relation entre la concentration sanguine de NTBC et d'autres paramètres biochimiques de suivi ?
- Les conc. sanguines de NTBC chez nos patients sont-elles dans la plage cible retrouvée dans la littérature ?

- **Deuxième partie : Suivi diététique**

- Existe-t-il une corrélation entre les taux plasmatiques et sur DBS pour la Tyr et la Phe chez nos patients ?



MATÉRIELS ET MÉTHODES

Matériels & Méthodes

- **Cohorte : 12 patients atteints d'HT-1**

- Suivis à l'HUDERF entre janvier 2019 et juin 2024
- Traités par NTBC + restriction protéique supervisée + supplémentation en AA et Phe



- **Échantillons & Analyses** : au même moment chez chaque patient

- **Plasma LH** : AST, ALT, ALP, GGT, Met, Phe, Tyr
- **Urine** : δ -ALA
- **Sérum** : AFP
- **DBS** : NTBC*, SA, Phe et Tyr *Facteur de correction DBS-plasma = 2,34

> JIMD Rep. 2020 Apr 4;53(1):90-102. doi: 10.1002/jmd.2.12112. eCollection 2020 May.

Inter-laboratory analytical improvement of succinylacetone and nitisinone quantification from dried blood spot samples

Hilde Laeremans¹, Charles Turner², Tommy Andersson³, Jose Angel Cocho de Juan⁴, Adam Gerrard⁵, M Rebecca Heiner-Fokkema⁶, Diran Herebian⁷, Nils Janzen^{8,9}, Giancarlo la Marca¹⁰, Mattias Rudebeck³

- **Analyses statistiques** :

- **Distribution** : test de Shapiro-Wilk
- **Comparaison entre les différents groupes** : test de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (+ post-test de Dunn)
- **Corrélation** : test de corrélation de Spearman
- **Comparaison de méthodes** : régression de Passing et Bablok et test de Bland Altman



RÉSULTATS & DISCUSSION



COHORTE

Cohorte

Patients	Sexe	Âge au diagnostic	Clinique au diagnostic			Contexte du diagnostic	Traitement par NTBC		Âge en fin d'étude	Origine/Relation des parents	Mutations
			Symptômes hépatiques ?	Tubulopathie associée ?	Asymptomatique ?		Posologie initiale	Posologie en fin d'étude			
1	F	2 jours	Coagulation perturbée, discrète cytolyse hépatique	Oui	Non	Enquête familial (cas indexe dans la famille)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en 2 prises	3 ans	Maroc Non consanguins	c. 192G>C 554-1 G>T
2	H	9 mois	Coagulation perturbée, cytolyse hépatique modérée	Non	Non	Symptomatique	2 mg/kg/j en 2 prises	1.5 mg/kg/j en 2 prises	8 ans	Maroc Consanguins	Homozygote pVal166Glu
3	F	1 jour	Non	Non	Oui	Enquête familial (cas indexe dans la famille)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	26 ans	Maroc Consanguins	X
4	H	12 mois	Tableau clinique d'hépatite chronique	Oui	Non	Symptomatique	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	18 ans	Maroc Consanguins	Homozygote c.554-1G>T
5	H	1 jour	Non	Non	Oui	Enquête familial (cas indexe dans la famille)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	26 ans	Maroc Consanguins	X
6	F	1 jour	Non	Non	Oui	Enquête familial (cas indexe dans la famille)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	24 ans	Maroc Consanguins	X
7	H	6 mois	Insuffisance hépatique	Oui	Non	Symptomatique	1mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	28 ans	Maroc Consanguins	X
8	F	1 jour	Coagulation perturbée	Non	Non	Enquête familial (cas indexe dans la famille)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en une prise	16 ans	Maroc Consanguins	X
9	H	3 jours	Non	Non	Oui	DNN (Tyr 1)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en 2 prises	18 ans	Maroc Consanguins	Homozygote c.354-1 G>T
10	H	3 jours	Cytolyse hépatique aiguë, purpura, troubles de la coagulation sévère et hypoG	Non	Non	Symptomatique	2 mg/kg/j en 2 prises	1.8 mg/kg/j en 2 prises	9 ans	Maroc Consanguins	X
11	H	5 mois	Non	Non	Oui	DNN (Tyr 1)	1 mg/kg/j en 2 prises	1 mg/kg/j en 2 prises	12 ans	Maroc Non consanguins	IVS6-1 p.Asp233Asn
12	F	3 jours	Non	Non	Oui	DNN (Tyr 1)	1 mg/kg/j en 2 prises	+0.7 mg/kg/j en une prise	26 ans	Maroc Consanguins	X



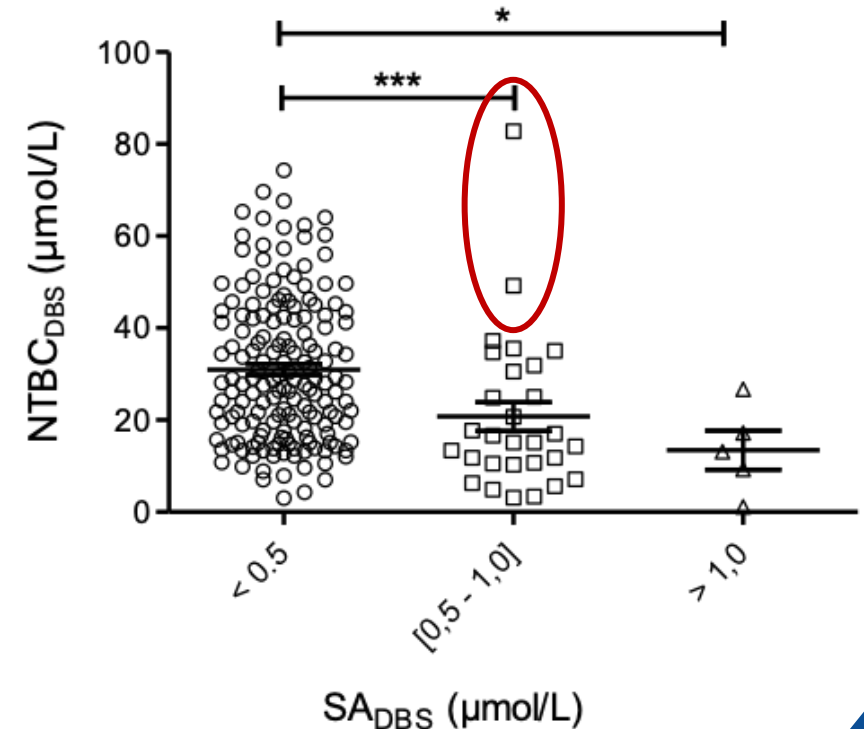
PARTIE 1 : SUIVI PHARMACOLOGIQUE

Succinylacétone

- **SA urinaire : indétectables** sur tous les échantillons d'urine collectés
 - Investigation uniquement de la **SA sanguine mesurée sur DBS**
- **SA_{DBS}** : 199 éch. pairés classés en **3 groupes** selon la [SA_{DBS}]
 - Groupes déterminés d'après la LOQ et la valeur seuil utilisée par nos cliniciens

	Nombre d'éch.	% du total des éch.	Moyenne NTBC (μmol/L)	Médiane NTBC (μmol/L)	Range (μmol/L)
Ech. avec SA < 0,5 μmol/L	165	82,9	31,0	28,1	[3,0 – 74,3]
Ech. avec 0,5 ≤ SA ≤ 1,0 μmol/L	29	14,6	20,7	15,1	[3,1 – 82,8]
Ech. avec SA > 1,0 μmol/L	5	2,5	13,5	13,1	[1,1 – 26,7]

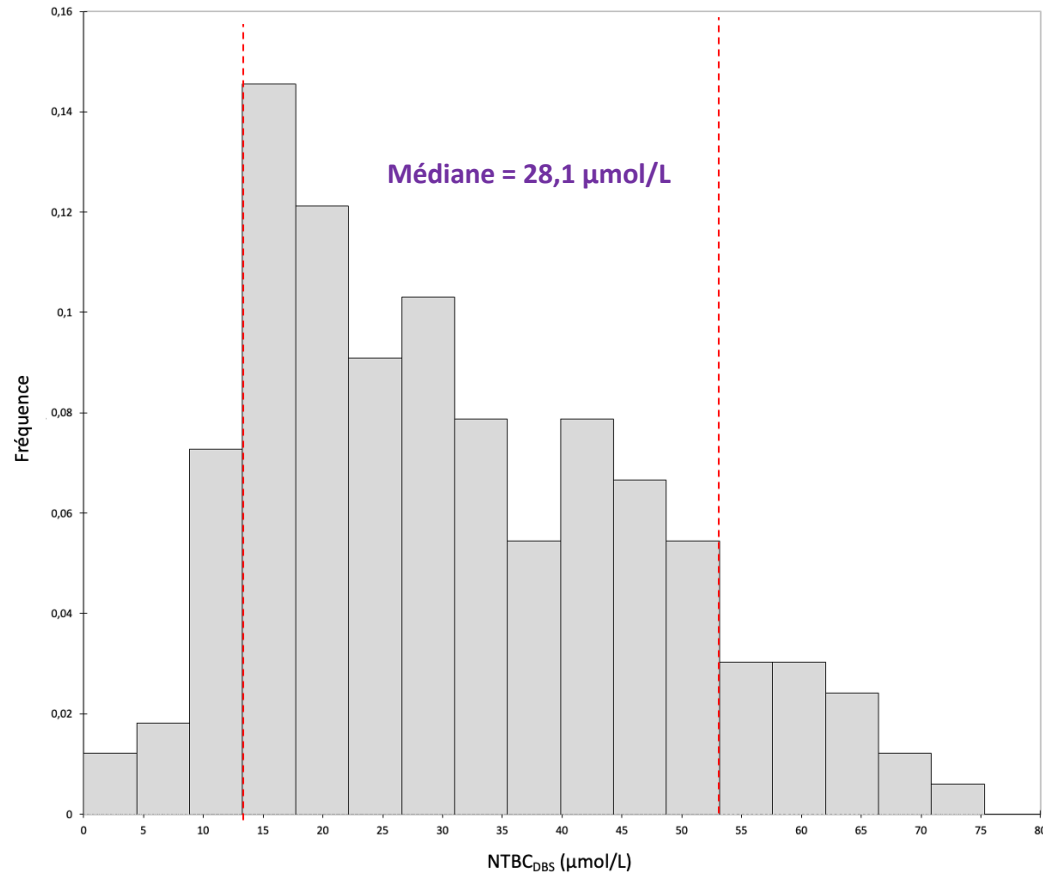
⇒ Les [NTBC] sont significativement plus élevées dans les éch. avec une [SA_{DBS}] < 0,5 μmol/L



Succinylacétone

- Groupe $[SA_{DBS}] < 0,5 \mu\text{mol/L}$:

- **24,8 %** des éch. ont une [NTBC] comprise entre 40 et 60 $\mu\text{mol/L}$
- **80,0%** des éch. ont une [NTBC] comprise entre 13,1 et 53,0 $\mu\text{mol/L}$



⇒ Des [NTBC] plus faibles que celles recommandées actuellement sembleraient efficaces pour contrôler la production endogène de SA

⇒ En accord avec la littérature

Autres paramètres de suivi

- Échantillons pairés **classés selon leur [NTBC] ($\mu\text{mol/L}$)** :

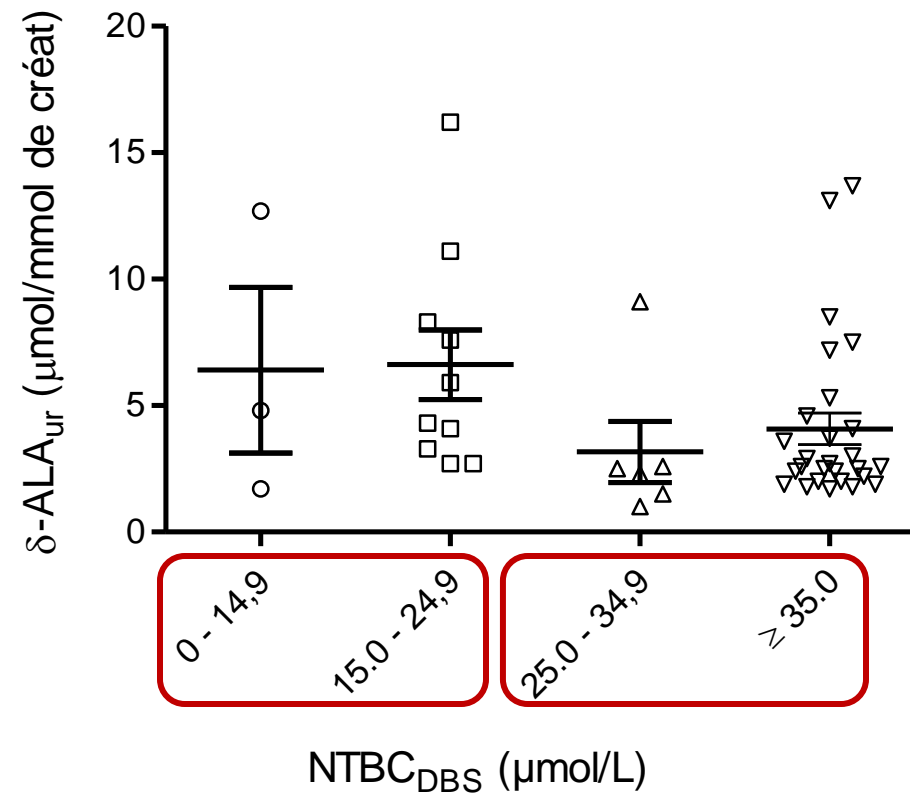
- $< 15,0$
- $15,0 - 24,9$
- $25,0 - 34,9$
- $\geq 35,0$

- Tests de Kruskal-Wallis réalisés :**

	MET (plasma) ($\mu\text{mol/L}$)	PHE (plasma) ($\mu\text{mol/L}$)	TYR (plasma) ($\mu\text{mol/L}$)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	ALP (UI/L)	GGT (UI/L)	AFP ($\mu\text{g/L}$)	δ-ALA ($\mu\text{mol/mmol cr.}$)
P-value	0,1361	0,0744	0,0128	0,3691	0,4552	0,5202	0,5712	0,0432	0,0431
Interprétation	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	*	*

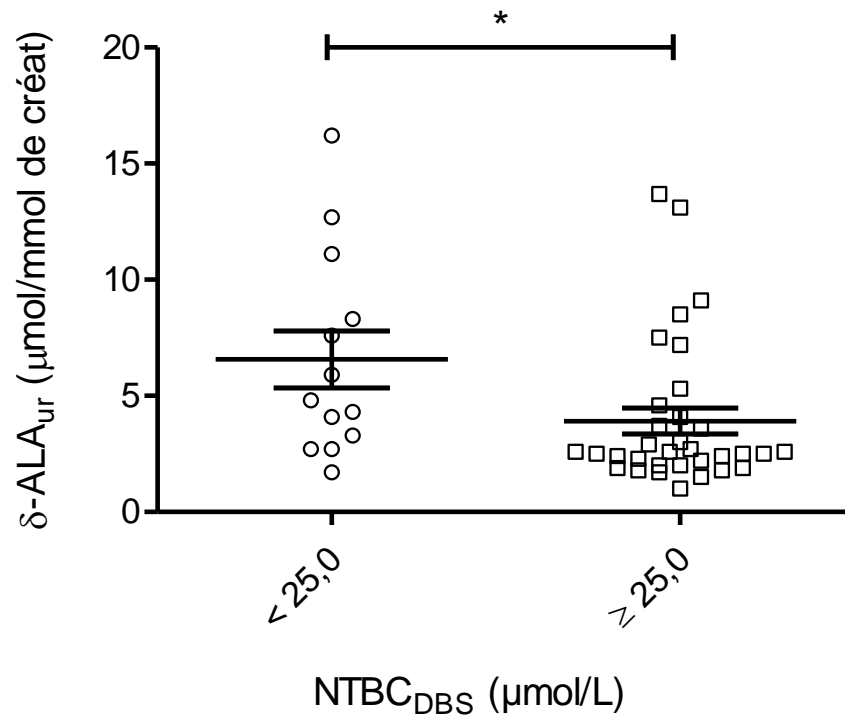
δ -ALA urinaire

- δ -ALA_{ur} : 46 éch. pairés classés en **4 groupes** selon la [NTBC]
 - Pas différence statistiquement significative entre les groupes
 - Taille des différents groupes ? (n=3 à n=27)



δ -ALA urinaire

- δ -ALA_{ur} : 46 éch. pairés classés en **2 groupes** selon la [NTBC]



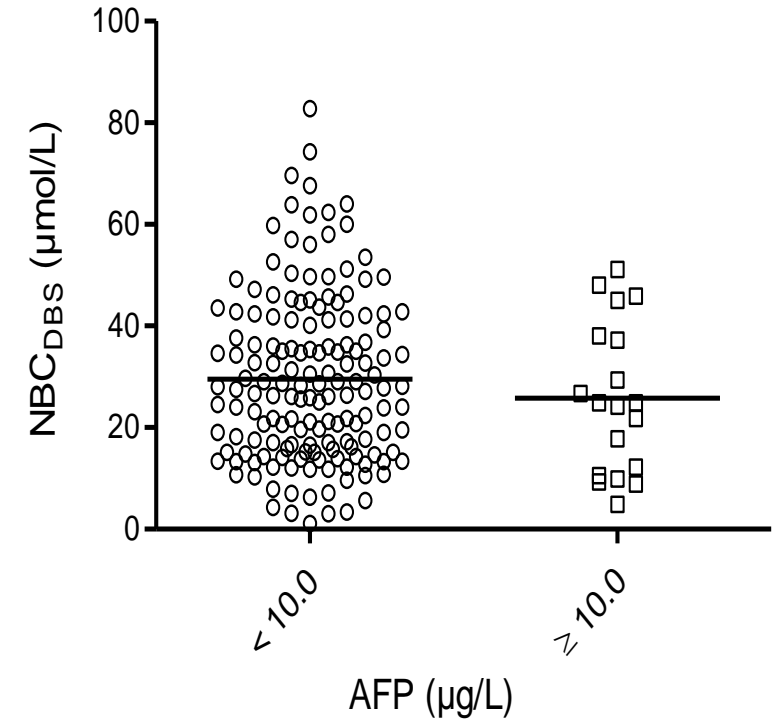
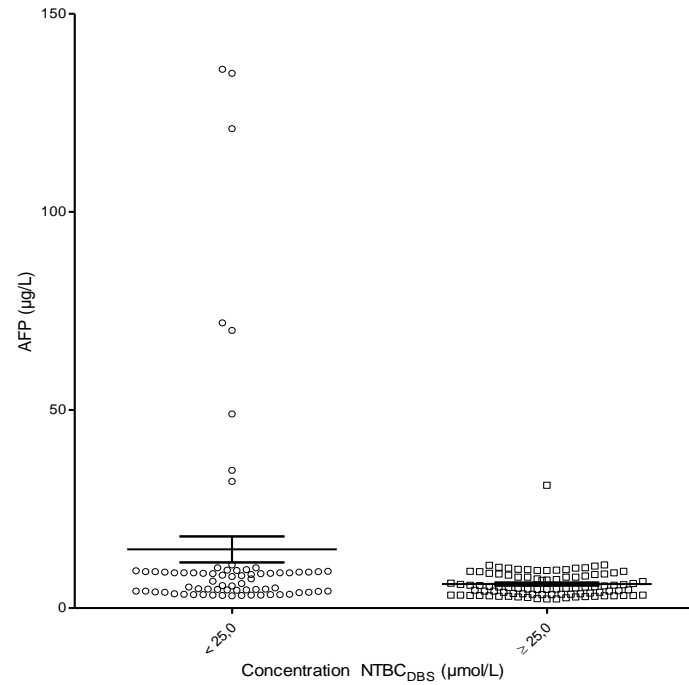
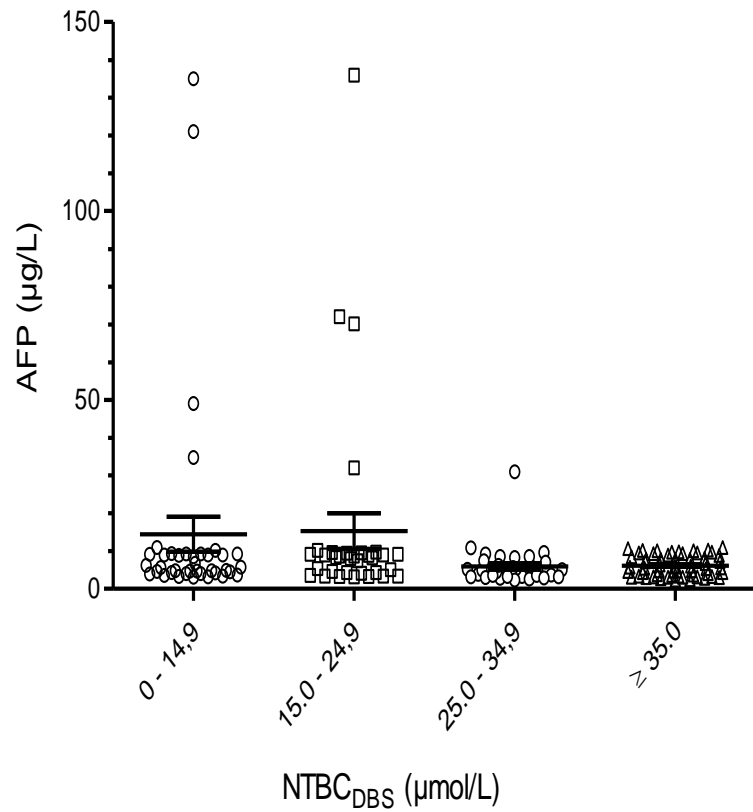
	Nombre d'éch.	% du total des éch.	Moyenne δ -ALA (μmol/mmol cr.)	Médiane δ -ALA (μmol/mmol cr.)	Range (μmol/L)	P-value Mann-Whitney
Ech. avec NTBC < 25,0 μmol/L	13	28,3	6,6	4,8	[1,7 – 16,2]	0,0112
Ech. avec NTBC ≥ 25,0 μmol/L	33	71,7	3,9	2,6	[1,0 – 9,1]	

- ⇒ Les [δ -ALA_{ur}] sont significativement plus élevées dans les éch. avec une [NTBC] < 25,0 μmol/L
- ⇒ Inhibition incomplète de la voie métabolique par le NTBC si conc. < 25,0 μM ?

- **MAIS :**

- Valeur reste < 5,5 μmol/mmol cr. dans les 2 groupes
- **Aucune corrélation** mise en évidence (test de Spearman)

- $AFP_{sér}$: 176 éch. pairés classés soit selon la [NTBC], soit selon la [AFP]



⇒ Aucune différence statistiquement significative/corrélation

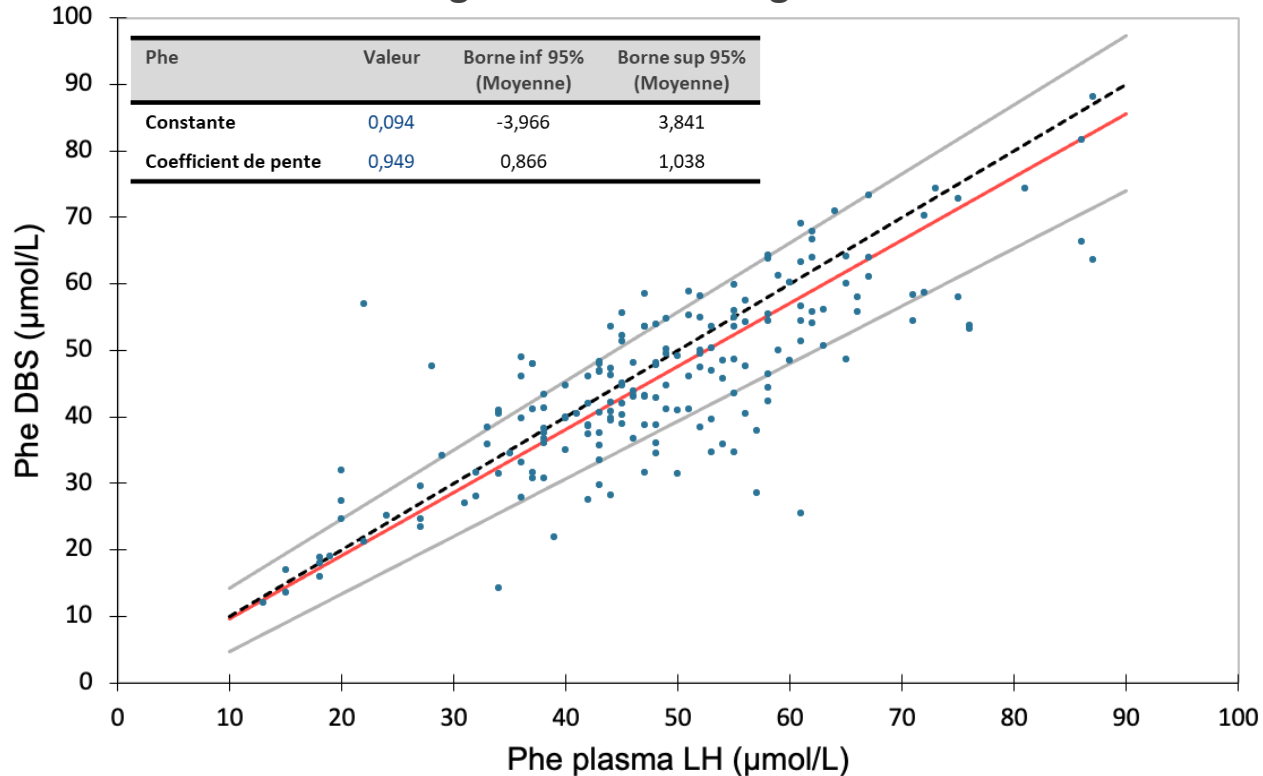


PARTIE 2 : SUIVI DIÉTÉTIQUE

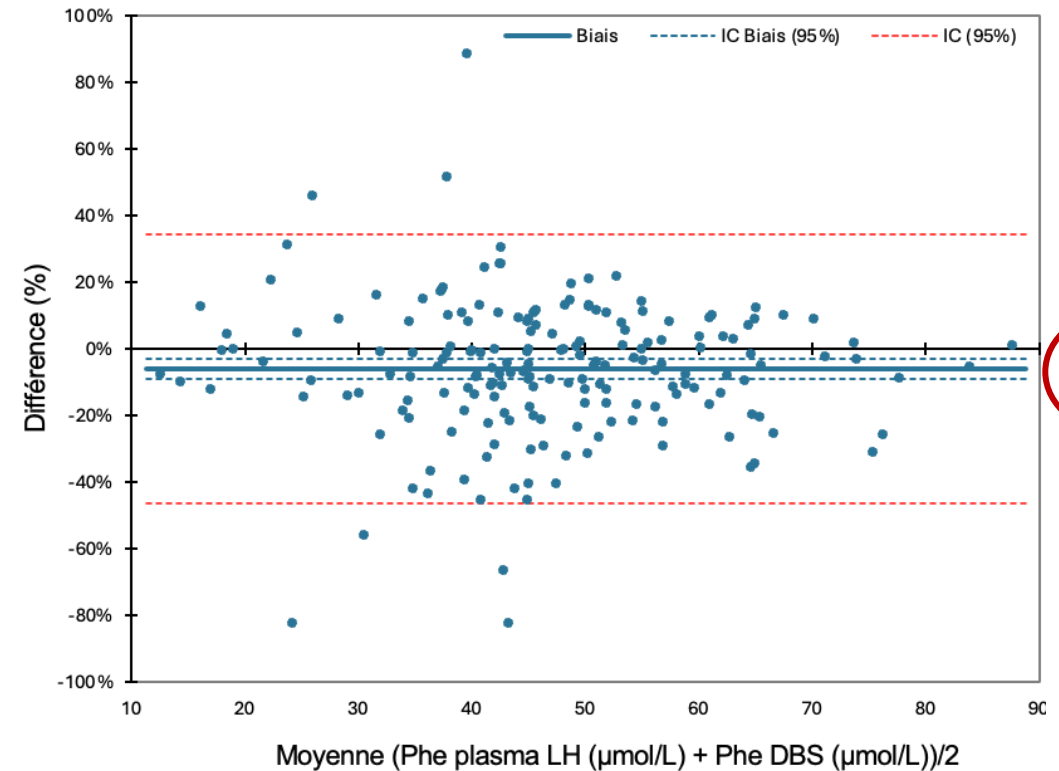
Comparaison plasma-DBS : Phe

- **183** éch. pairés DBS-plasma récoltés → Plus grosse cohorte étudiée

Régression de Passing et Bablok



Test de Bland Altman



Biais = -6,1 %

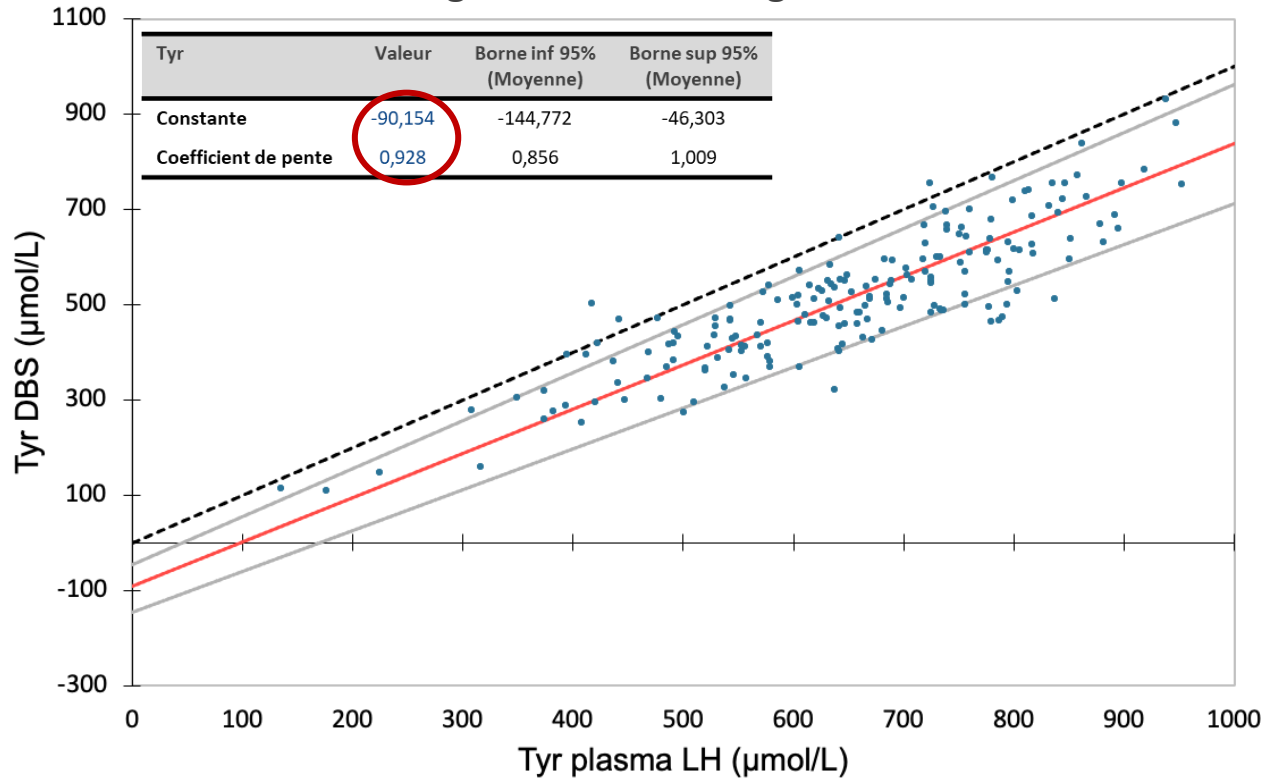
⇒ En accord avec la littérature

⇒ Ok pour usage à domicile

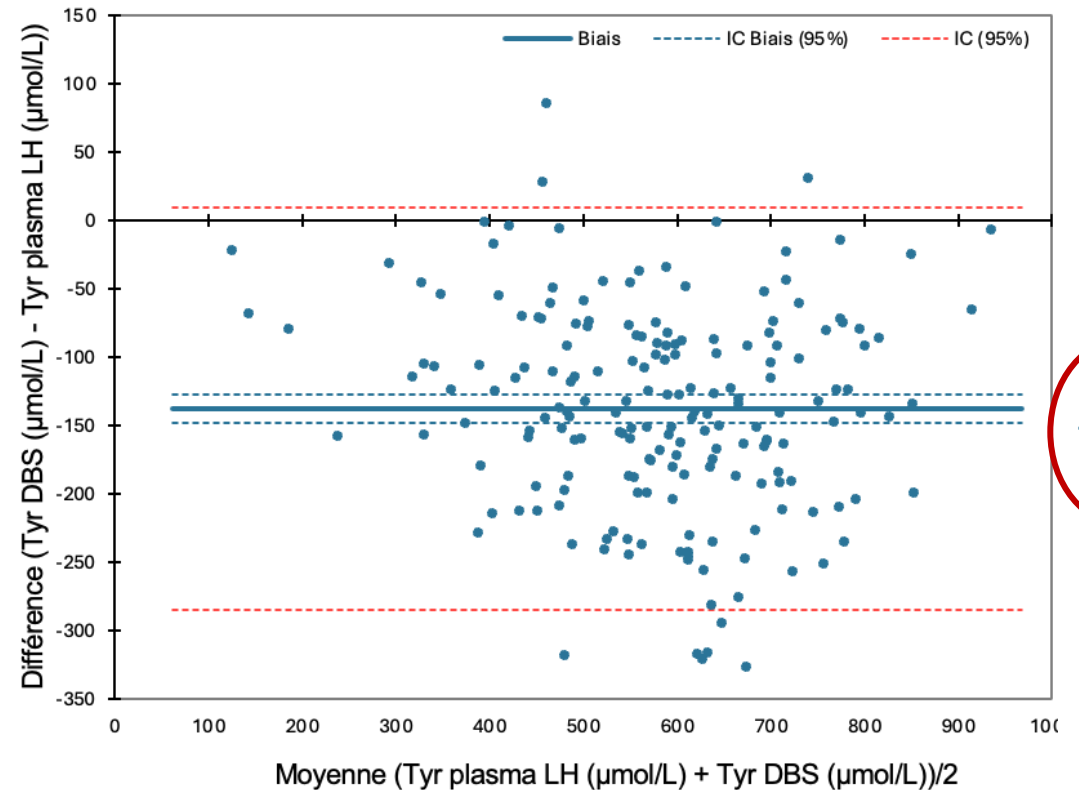
Comparaison plasma-DBS : Tyr

- 183 éch. pairés DBS-plasma récoltés → Plus grosse cohorte étudiée

Régression de Passing et Bablok



Test de Bland Altman



⇒ Différence importante entre les deux méthodes

Comparaison plasma-DBS : Tyr

- **Différentes pistes** pour expliquer ces différences :
 - **Distribution des AA** entre le plasma et les érythrocytes
 - Différences entre les **méthodes d'analyses** :
 - Étalonnage
 - Procédures d'extraction
 - Mode de détection
 - **Variation intra-individuelle possible** :
 - Hématocrite
 - Technique de prélèvement sur buvard
 - **Transport des échantillons**

⇒ **Rester prudent avec la Tyr sur DBS, surtout si valeurs sur DBS en dehors des zones de conc. 400 – 800 μ M**



LIMITATIONS

Limitations

- **Faible nombre** de patients/échantillons pairés
- **Non-uniformité** du temps de prélèvement en regard de la prise du NTBC et des repas
- **Absence** d'étude indirecte de compliance
- **Analyse globale** plutôt qu'individuelle



CONCLUSION & PERSPECTIVES

Conclusion

- **Suivi des concentrations sanguines de NTBC :**
 - **Ne permet pas de remplacer** les méthodes de suivi traditionnelles
 - Vient s'ajouter **en complément** pour un suivi optimal des patients HT-1 traités par NTBC

- **Suivi des concentrations sanguines de SA sanguine :**
 - Permet d'éviter les **variations d'extraction** dans l'urine et la nécessité de **relier l'extraction à la conc. de créatinine**
 - Pourrait éventuellement permettre de **détecter plus rapidement** ses effets délétères secondaires
 - À investiguer sur un nombre d'éch./patients plus importants

Conclusion

⇒ Suivi thérapeutique par DBS :

- Outil pouvant **faciliter le suivi** des patients atteints d'HT-1 en offrant une :
 - Flexibilité aux patients et aux prestataires de soin
 - Meilleure standardisation des prélèvements sanguins
- Sans oublier toutefois les **limites** de ce type de prélèvement (surveillance des taux de Tyr +++)

Intérêts du dosage du NTBC & Perspectives futures

- **Meilleure connaissance des propriétés PK/PD du NTBC** nécessaire pour :
 - Permettre d'**adapter de façon optimale et de manière individuelle** le traitement des patients
 - Revoir éventuellement les **concentrations cibles** à atteindre
- NTBC fait partie des **20 médicaments les plus chers** : impact économique d'un STP ?
- Manque de données sur la **toxicité à long terme** du NTBC
 - Intéressant de collecter ces données pour l'avenir

Remerciements

- **Laboratoire de pédiatrie:**
 - Dr Lionel Marcélis

- **Unité de Nutrition et Maladies métaboliques (HUDERF):**
 - Dr Corinne De Laet

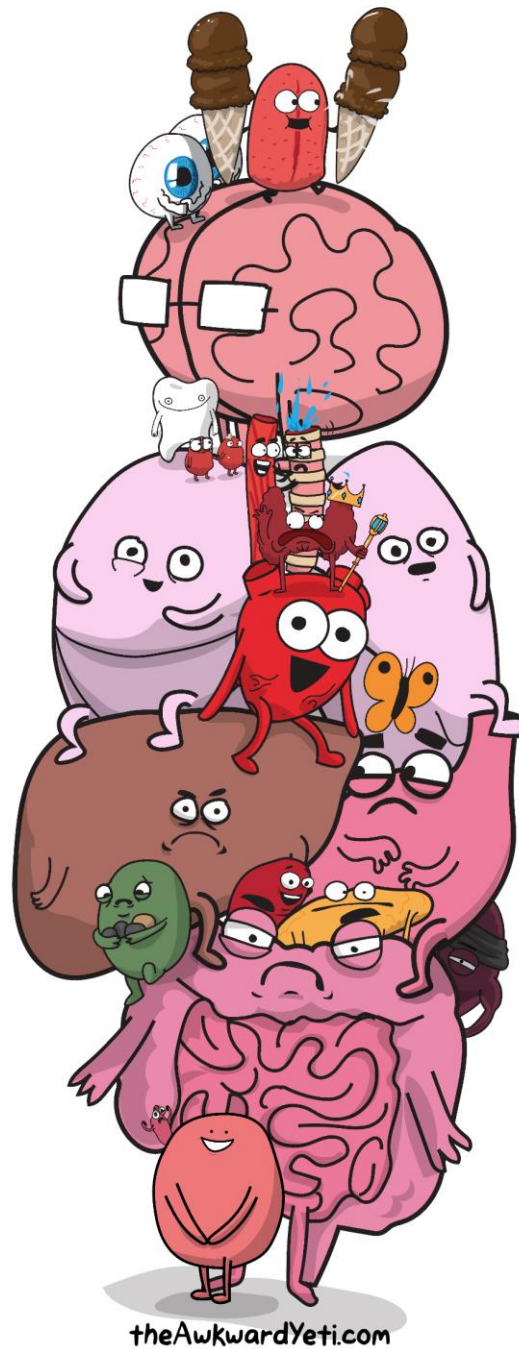
- **Laboratoire de Chimie médicale (LHUB-ULB):**
 - Prof. Frédéric Cotton
 - Phn. biol. David Fage

- **Laboratoire sous traitant : UZ Brussel**





(Foie pas content)



Des questions ?