

Dépistage néonatal Tyrosinémie type 1 (HT-1)

Journée Filière G2 M: dépistage néonatal

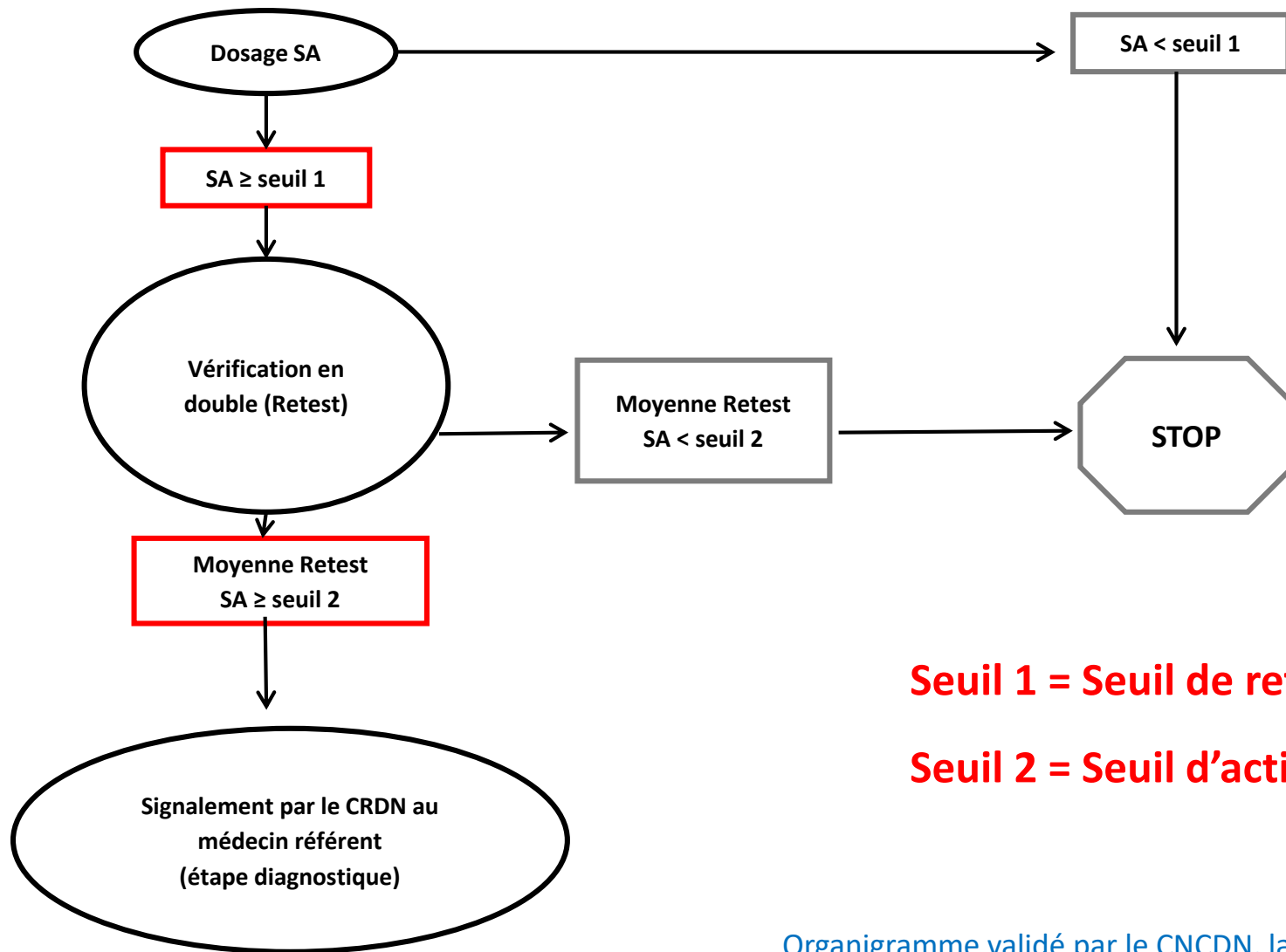
Validation des algorithmes le 11/10/2021

Algorithmes DNN Tyrosinémie Type 1 (HT-1)

Groupe de travail

- Cliniciens Dr K. Mention
 Dr M. Schiff
- Biologistes dépisteurs Dr I. Redonnet-Vernhet
 Dr G. Renom
- Biologistes tests de confirmation Dr A.F. Dessen
 Dr A. Spraul
- Diététiciennes: Aline Dernis, Joelle Wenz, Sandrine Dubois, Claire Belloche

Algorithme de dépistage



SA : marqueur **pathognomonique** HT-1
Incidence: 1/125 000 en Europe
7- 10 cas / an en France

Seuil 1 = Seuil de retest = 1 μ mol/L

Seuil 2 = Seuil d'action = 1,29 μ mol/L

Table 1 Accuracy of newborn screening tests using MS/MS measurement of SUAC

Study	No. screened	SUAC cut-off	2x2 table				Sensitivity% (95% CI)	Specificity% (95% CI)	PPV% (95% CI)	NPV% (95% CI)
			TP	TN	FP	FN				
Studies reporting screening experiences										
La Marca [17]	136,075 [Overlap of 13,000 with [22]]	2 µmol/l	2	NA	0	NA	NA	NA	100 (19.8-100)	NA
Lund [18]	140,565	2.1 U	1	NA	0	NA	NA	NA	100 (5.5-100)	NA
Morrissey [12]	~500,000	3 µmol/l	2	NA	1	NA	NA	NA	66.7 (12.5-98.2)	NA
Sander [19]	61,344	≥10 µmol/l	2	NA	0	NA	NA	NA	100 (19.8-100)	NA
Zytkowicz [20]	510,687: 515,592 newborns, 3095 over 1 month old	>4 µM (recently reduced to 3.3 µM) positive; SUAC 1.0-3.3 µM intermediate	3	NA	0	NA	NA	NA	100 (31.0-100)	NA
Case-control studies										
Allard [14]	4,002: 3 cases, 3,199 controls	2 µmol/l	3	3199	0	0	100 (31.0-100)	100 (99.85-100)	N/A	N/A
Dhillon [21]	>1,026: 6 cases, >1,000 controls	3 µmol/l	6	>1,000	0	0	100 (51.7-100)	N/A	N/A	N/A
La Marca [22]	13,006: 6 cases, 13,000 controls [Overlap with la Marca [17]]	2.4 µmol/l	6	13,000	0	0	100 (51.7-100)	100 (99.96-100)	N/A	N/A
Metz [23]	4686: 3 cases, 4683 controls	1.29 µmol/l	3	4683	0	0	100 (30.9-100)	100 (99.90 - 100)	N/A	N/A
Turgeon [24]	13,532: 11 cases, 13,521 controls	>5 µmol/l	11	13,521	0	0	100 (67.9-100)	100 (99.96-100)	N/A	N/A

En cas de Suspicion HT-1

Appel du laboratoire au CRDN

Le même jour

1. CRDN prévient le médecin référent
2. Médecin référent contacte la famille pour organiser hospitalisation **dans les 24 heures** suivant le résultat, et **avant J15** en vérifiant l'état clinique de l'enfant par téléphone

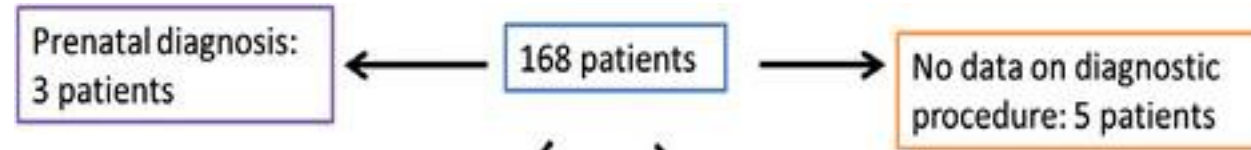
Hospitalisation conventionnelle

1. Explication donnée aux parents, enfant examiné (hépatomégalie, signes IHC)
2. Prélèvements pour confirmation diagnostique: envoyés **en urgence, prévenir le labo, vérifier bonne réception +++**
 - NFS, Plaquettes
 - Facteur I, II, V, VII, VIII, IX, XI** (100 % des dépistés ont coagulopathie à 2 semaines)
 - ASAT, ALAT, Bilirubine, Glc, iono, uree, créatinine, Bicarbonates, Phosphatases alcalines, Albumine, Calcémie, Phosphorémie
 - A Foeto-protéine**
 - CAAp**
 - SA urines ou plasma** sur nouvel échantillon: dosage spécifique par GC/MS ou LC MS/MS
 - CAOu
 - δALAu (selon délai retour SA)

Résultats NBS HT-1: délai < J12-J15

- Le jour même :
 - Appel du CRDN par le laboratoire
 - Appel du médecin référent par le CRDN
 - Appel de la famille et hospitalisation dans les 24 h suivant le résultat (< J15)

Délai apparition des SC de HT-1 /Délai résultat NBS



Mayorandan S, Orphanet journal of rare diseases. 2014

NBS: 28 patients

- Tyr: 12
- SA: 4
- Tyr+SA: 4
- Unknown: 8

Selective screening:
132 patients

- SA: 30
- Tyr: 2
- Tyr+SA: 82
- unknown: 18

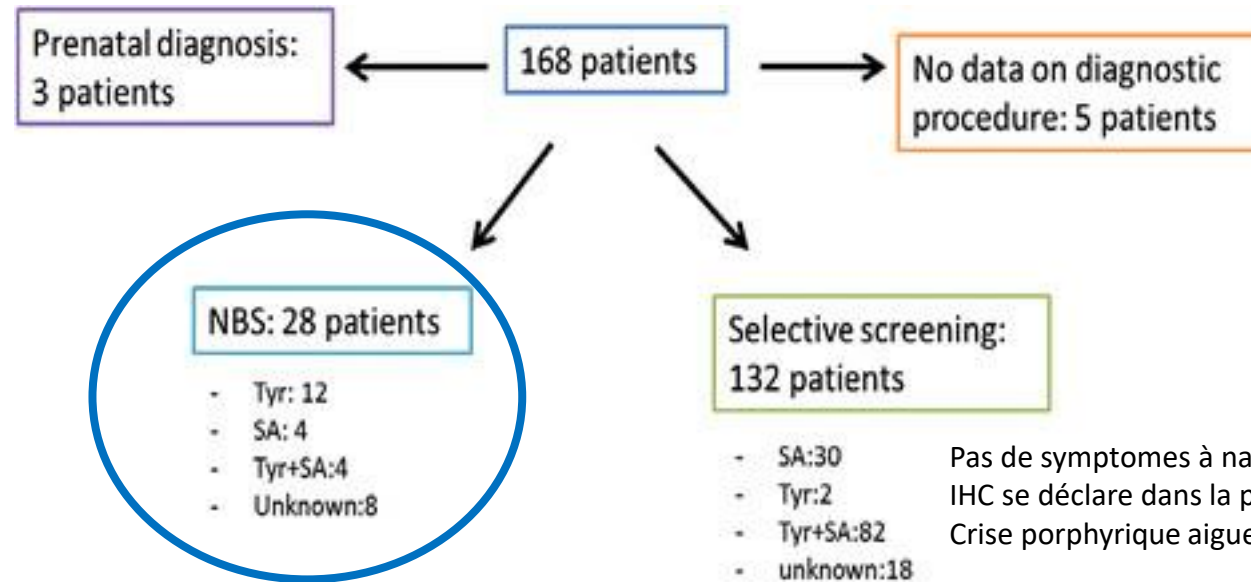
Pas de symptômes à naissance, *Mitchell GA 2001*

IHC se déclare dans la plupart des cas entre **15 j** et 3 mois (*Hegarty R, 2015*)

Crise porphyrique aigue rapportée à 1 mois (*Mitchell, N Eng J Med 1990*)

Délai apparition des SC de HT-1 /Délai résultat NBS

Mayorandan S, Orphanet journal of rare diseases. 2014

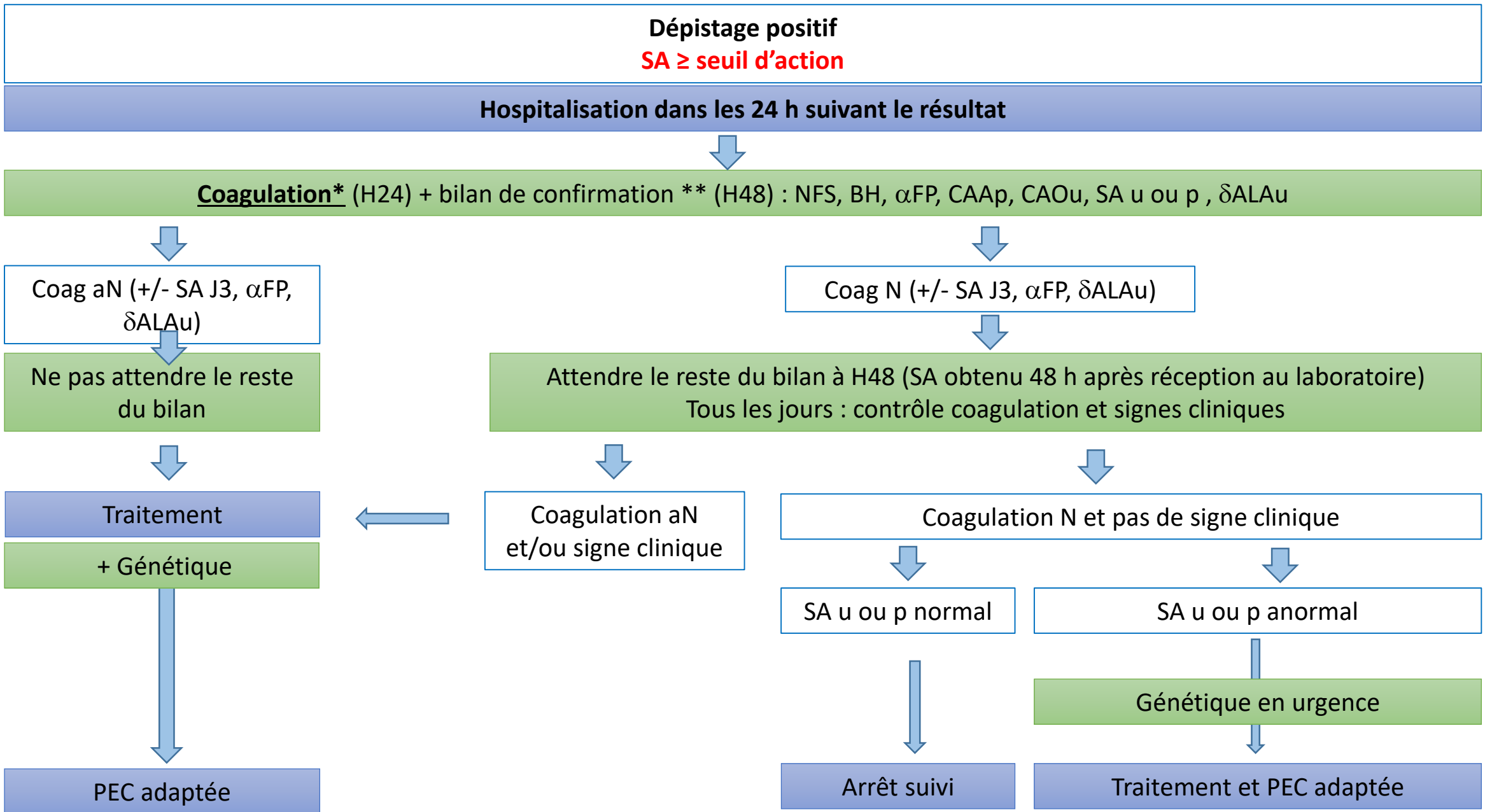


Pas de symptômes à naissance, *Mitchell GA 2001*

IHC se déclare dans la plupart des cas entre **15 j** et 3 mois (*Hegarty R, 2015*)

Crise porphyrique aigue rapportée à 1 mois (*Mitchell, N Eng J Med 1990*)

- Une étude de cohorte internationale, regroupant 168 cas en Europe, en Turquie et en Israël, décrit:
 - un âge moyen au diagnostic clinique de 12,9 mois,
 - et de **0,58 mois (J17)** chez les patients diagnostiqués par dépistage néonatal / 15,5 mois si diagnostic clinique
- Chez les **28 patients diagnostiqués par DNN**,
 - un seul a eu des symptômes à l'âge de **12 jours** (tubulopathie)
 - PTT Normal, α foetoprotéine : 277 000 $\mu\text{g/l}$
 - 4 patients ont des échographies abdominales anormales
 - Pas de faux négatif si marqueur SA
- **Expérience canadienne du NBS**: Tout patient dépisté Tyr1 (en dehors faux +) présente un allongement de INR à la confirmation (S2-S3)



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

Forte suspicion HT-1 si coagulation perturbée

1. Examen clinique (parfois hépatomégalie)

2. Biologie

- Orienté par niveau de SA à J3 (*Turgeon C 2008*, étude rétrospective: SA à J3 pour 11 patients Tyr: **13-81 $\mu\text{mol/l}$**)
- Sans attendre résultats des examens spécialisés de confirmation (SA p/u obtenues **48 h après arrivée au laboratoire**)
- débiter NTBC 1 mg/kg/j en 2 prises (après prlvts ++++)
- et régime hypoprotidique AA X Phe XTyr

- Confirmation donnée par le taux de SA de contrôle

- Contrôle biologie à **48 h** de 1ere dose de NTBC (INR, SA, CAAp) et **à 7 jours**

3. Prévoir Echographie abdominale et examen ophtalmologique à distance (dans le mois)

4. Biologie Moléculaire FAH, sans retarder la prise en charge

5. Dépister la fratrie

Nitisinone

inhibe 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase

Débuté le jour de l'hospitalisation (après prélèvements faits et conformes, SA +++)

- Si coagulation perturbée

Posologie

- Gélule de 2 mg ou suspension buvable 4 mg/ml
- 1 mg/kg/j (min, dose multiple de 2, poids 3,5 kg : 2 mg x 2/j)
- En 2 prises/j
- Per os, mélangé avec lait (seringue)
- Vérifier que stock toujours disponible à pharmacie pour premiers jours de traitement
- Augmenter à 2 mg/kg/j en cas de non réponse biologique
- A adapter pour négativer le SA (< seuil détection)
- Discuter LT en cas de non réponse a la PEC médicale à 1 semaine (ictère, Bilirubine totale > 100 µmol/l, encéphalopathie, IHC sévère)
- Surveiller taux NTBC plasmatique
- Attendre 1 semaine après 1 modification de posologie pour doser NTBC plasmatique (cible 35-60 µmol/l)

Adapter dose Nitinisone au niveau de SA u ou p

Consignes diététiques

- Dès suspicion diagnostique HT-1: **AA XPHE XTyr : 2 g/kg/j pendant 72 heures (Sevrage)**
- Puis réintroduire **Phe 200 mg/j (4 g protéines naturelles/j)** sous forme de lait 1^{er} âge ou AM et **mélange AA XPhe XTyr 1-1,5g/kg/j**

Si Allaitement Maternel

Alternance tétées et AA XPhe XTyr

Si pas Allaitement Maternel

Mélange lait 1^{er} âge et AA Xphe XTyr répartis en 6-8 biberons/j

Apports hydriques : 130-160 ml/kg/j

- A la confirmation (SA), selon niveau de Tyrosine Plasmatique $\mu\text{mol/l}$ (CAAp): adapter les apports en Phe

- Contrôle CAAp, SA, Coagulation à 48 h puis 7 jours
- Puis CAAp toutes les semaines le premier mois

- Quantité de Phé à adapter à la croissance et à la CAAp très régulièrement les premières semaines et mois
 - Taux cible Tyr < 400 $\mu\text{mol/l}$ (*Schiff M 2012, De Laet C 2013, Mayorandan S 2014, Mitchell GA 2017*)
 - Taux Phe : 25-30 $\mu\text{mol/l}$ (limite inf N)
 - Lait 1^{er} âge ou lait maternel

Adapter régime au taux Tyrosine plasmatique

L'hospitalisation initiale permettra, en plus de la mise en route du traitement médicamenteux et diététique:

- De Connaitre l'équipe soignante par Plusieurs visites du pédiatre, des diététiciens, des puéricultrices, coordonnateurs, psychologues, Assistante sociale
- Une Education de la famille à la prise des traitements (préparation de nitisone, lieu d'approvisionnement), et à la réalisation du régime (diététiciens, ETP)
- La demande d'ALD 17 avec fiche de renseignements cliniques +/- MDPH et AJPP
- De transmettre Les coordonnées des Associations de patients

Plateau technique

- Médical :

- Equipe maladies héréditaires du MB ou hépato-gastro-pédiatres

- Paramédical:

- Diététicienne formée en MB, produits ADDFMS à disposition

- Technique:

- Laboratoire de biochimie métabolique pour confirmation « rapide »:

- CAAp
- CAOu
- SA u ou p (48h)
- δ ALAu
- Délai de rendu, **48-72h** après réception du prélèvement de confirmation

- Radiologie pédiatrique

- Pharmacie centrale CHU, stock de NTBC disponible 24/24

Suivi

La surveillance se fera lors de consultations cliniques initialement rapprochées puis au rythme recommandé (PNDS) par :

- Examen Clinique détaillé et l'élaboration des courbes de croissance
- Suivi diététique rapproché
- Un suivi Biologique :
 - **ASAT, ALAT, γ GT, P Alc, TP, facteur V** 1/mois puis /3 mois la première année puis/an
 - **CAAp** : Tyr, Phe
 - 48 h et J7
 - 1/semaine le premier mois
 - Puis 1/mois la première année
 - Puis au moins /3 mois
 - **SA** urines ou plasma à 1 semaine puis /mois les trois premiers mois puis / 3 mois,
 - **NTBC** /3 mois
 - **Alpha foeto-protéine** /3mois
 - **δ ALAu** / 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 AFP et de la compliance
 - DMO à 6 ans, 12 ans, 18 ans
- Une Evaluation neuropsychologique aux âges clés (CP, 6ème, seconde)
- Une Evaluation multidisciplinaire (métabolique, hépatologique + /- si nécessaire néphrologique) : /1an

Remerciements à l'ensemble des Rédacteurs du PNDS

- Cliniciens:
 - MHM pédiatriques: Drs Barth M, Schiff M, Fouilhoux A
 - MHM adultes: Drs Maillot F, Arnoux JB
 - Hépatologues pédiatres et adultes: Drs Girard M, Habes D, Broue P, Barange K
 - Néphrologues pédiatres et adultes: Drs Samaille C, Dehoux L, Servais A
- Radiologues:
 - Dr Franchi S
- Biologistes:
 - Dr Dessein AF, Spraul A, Renom G, Redonnet-Vernhet I
- Diététiciennes:
 - Dernis A, Belloche Claire, Dubois Sandrine, Wenz Joëlle

Remerciements à l'ensemble des Rédacteurs du PNDS

- Cliniciens:
 - MHM pédiatriques: Drs Barth M, Schiff M, Fouilhoux A
 - MHM adultes: Drs Maillot F, Arnoux JB
 - Hépatologues pédiatres et adultes: Drs Girard M, Habes D, Broue P, Barange K
 - Néphrologues pédiatres et adultes: Drs Samaille C, Dehoux L, Servais A
- Radiologues:
 - Dr Franchi S
- Biologistes:
 - Dr Dessein AF, Spraul A, Renom G, Redonnet-Vernhet I
- Diététiciennes:
 - Dernis A, Belloche Claire, Dubois Sandrine, Wenz Joëlle

- En route pour la relecture finale

Merci !

Cout de l'hospitalisation pour nouveau né dépisté (clinique et CRDN):
 surcout du dépistage ? (ou cout d'un enfant diagnostiqué): A décider avec CNCDN

Tâche	Temps (h)	Coûts moyen CHUL	Coûts estimés
Contact CRDN (AMA)	0,25	48 618,00 €	7,56 €
Appel aux parents (PH)	0,5	125 286,00 €	38,98 €
Organisation localement de la venue (Coordination IDE ?)	1	57 257,00 €	35,63 €
Hospitalisation 5-7 j			
temps médical	4	4 125 286,00 €	311,85 €
temps coordination infirmier	3	3 57 257,00 €	106,89 €
temps diététicienne	3	3 52 129,00 €	97,32 €
temps psychologue	3	3 59 315,00 €	110,73 €
temps AS	1	1 48 827,00 €	30,38 €
Médicament Orfadin	1	1 1 620,00 €	1 620,00 €
consultation 1 semaine plus tard puis 1/semaine pendant 1mois	4	4 125 286,00 €	311,85 €
Retour au CRDN (fiche) (PH)	0,25	125 286,00 €	19,49 €
Registre dépistage (AMA)	0,25	48 618,00 €	7,56 €
Charges indirectes		22%	761,05 €
Suite idem pratique actuelle si confirmé			
TOTAL			3 459,30 €

prévalence de la maladie 1/100 000
 7-10 cas /an en France