

Séquençage du gène *FAH* dans la tyrosinémie héréditaire de type 1

Transmission au ministre : 5 novembre 2018

Publication officielle : 4 janvier 2019

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

SÉQUENÇAGE DU GÈNE *FAH* DANS LA TYROSINÉMIE HÉRÉDITAIRE DE TYPE 1 (RÉFÉRENCE°– 2018.02.001)

Avis d'évaluation

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1. Demandeur : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

1.2. Date de transmission de l'avis au ministre : 5 novembre 2018

1.3. Date de publication de l'avis : 4 janvier 2019

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes chargées de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS

Conflits d'intérêts

Tous les membres du comité présents à la réunion ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Guy Parizeault, pédiatre au CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

2. RÉSUMÉ

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) est une maladie autosomale récessive rare, causée par une déficience de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), le dernier enzyme du sentier catabolique de la tyrosine. Bien que l'incidence mondiale de la TH1 soit d'environ 1 sur 100 000 individus, elle s'élève à 1 sur 19 819 individus dans la population québécoise en raison d'un effet fondateur associé à la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A). Chez les individus non traités, les signes cliniques varient selon la sévérité de la maladie, qui se caractérise principalement par des dommages hépatiques (insuffisance hépatique, cirrhose, hépatocarcinome) et rénaux. Une insuffisance hépatique aigüe ou des crises neurologiques aigües peuvent causer le décès en absence de traitement. Jusqu'à présent, 102 mutations associées au phénotype clinique de la TH1 ont été identifiées sur le gène *FAH*, mais seule la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) est inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* pour la TH1.

Malgré une prédominance de la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) au Québec (qui représente environ 90 % des allèles TH1), d'autres mutations ont été rapportées. De plus, la littérature suggère que certaines mutations spécifiques montrent une incidence élevée dans d'autres populations. L'analyse de séquençage du gène *FAH* serait donc complémentaire à l'analyse de la mutation canadienne-française pour la confirmation d'un diagnostic de TH1, le dépistage en cascade et le diagnostic prénatal dans l'ensemble de la population du Québec, de toute origine ethnique.

L'identification de mutations causales de TH1 peut présenter des enjeux psychosociaux dus au risque élevé de transmission de la maladie dans les familles affectées ayant recours au dépistage prénatal. Celles-ci sont ensuite confrontées à la décision de poursuivre ou d'interrompre une grossesse. Le statut de porteur d'une mutation de TH1 peut également influencer les décisions de couples concernant la planification familiale.

Deux groupes d'experts (l'un nord-américain, l'autre européen) expérimentés dans le soin des patients TH1 recommandent l'analyse moléculaire du gène *FAH* pour la confirmation du diagnostic de TH1, le diagnostic prénatal et le dépistage des apparentés.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1. Nom et objectifs de l'analyse

Le séquençage des exons du gène fumarylacétoacétate hydrolase (*FAH*) par la technique de Sanger a pour objectifs :

- ✓ d'identifier la ou les mutations causales de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) chez les patients ayant reçu un diagnostic basé sur des analyses biochimiques et qui ne sont pas homozygotes pour la mutation canadienne-française c.1062+5G>A (IVS12+5G>A);
- ✓ d'identifier les porteurs chez les apparentés;
- ✓ et de permettre le diagnostic prénatal.

3.2. Description de la méthode

Il s'agit d'une analyse maison de séquençage des exons (et des jonctions exon/intron) du gène *FAH* par la méthode de Sanger. Cette méthode implique une étape d'amplification qui génère des fragments d'ADN de différentes longueurs. Chaque fragment se termine par un fluorochrome spécifique à chacune des quatre bases de l'ADN. Les fragments sont ensuite séparés par électrophorèse. La séquence des couleurs, ainsi lue, est utilisée pour transcrire le fragment dans son ensemble. La région d'intérêt est séquencée dans les deux directions. L'absence de polymorphismes connus dans les sites de liaison des amorces de même que la qualité des deux séquences sont vérifiées. Un échantillon dépourvu d'ADN sert de contrôle négatif. Les séquences sont analysées à l'aide du logiciel *Mutation Surveyor* et vérifiées manuellement par deux professionnels, de manière indépendante.

3.3. Modalité d'administration du test selon le demandeur

Pour les consultations au CHU Sainte-Justine, l'échantillon sera prélevé au centre de prélèvement et acheminé au laboratoire clinique de biologie moléculaire de l'établissement où l'ADN sera extrait et l'analyse de PCR-séquençage effectuée.

Pour les consultations externes, l'échantillon prélevé dans le centre local sera acheminé au laboratoire clinique de biologie moléculaire du centre demandeur, où il sera traité comme décrit pour les échantillons provenant de l'interne. Le laboratoire prévoit d'accepter les échantillons d'ADN extraits par un laboratoire externe de biologie moléculaire.

Le temps de réponse prévu pour l'analyse est de moins d'un mois, mais pourrait être ajusté à moins de 10 jours dans les cas prioritaires.

3.4. Société ou concepteur

L'analyse proposée par le centre demandeur est une analyse maison.

3.5. Homologation

Cette analyse n'a fait l'objet d'aucune homologation auprès de Santé Canada ou de la FDA.

3.6. Valeur pondérée : 325,33

4. CONTEXTE

4.1. Patients ciblés

- ✓ Les patients avec un diagnostic biochimique de TH1 (identifiés ou non par le dépistage néonatal) qui ne sont pas homozygotes pour la mutation canadienne-française prédominante;
- ✓ les apparentés;
- ✓ les couples porteurs de la mutation en cours de grossesse, envisageant le diagnostic prénatal.

4.2. Description de la maladie visée

Rôle de l'enzyme FAH dans la voie catabolique de la tyrosine

La TH1 est une maladie autosomale récessive causée par une déficience de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) (OMIM 276700) [Tanguay *et al.*, 1990; Kvittingen *et al.*, 1981; Lindblad *et al.*, 1977]. Il s'agit de l'enzyme impliqué dans la dernière étape du catabolisme de la tyrosine [Knox et Edwards, 1955]. Le blocage de la voie au niveau de la FAH cause une accumulation de métabolites, tels que le fumarylacétoacétate (FAA) et la succinylacétone (SAC), plus particulièrement au niveau du foie et des reins, les principaux sites du métabolisme de la tyrosine (figure 1).

Traitement de la TH1

La prise en charge des patients atteints de TH1 consiste en un traitement au Nitisinone^{MC1} (NTBC) accompagné d'une diète restrictive en tyrosine et en phénylalanine [Chinsky *et al.*, 2017]. Le NTBC prévient l'accumulation de métabolites en inhibant l'enzyme acide p-hydroxyphénylpyruvique dioxygénase située en amont de la FAH dans la voie de dégradation de la tyrosine (figure 1). Le traitement permet ainsi de prévenir les dommages hépatiques et rénaux ainsi que les crises neurologiques caractéristiques de la TH1 [Chinsky *et al.*, 2017; Bartlett *et al.*, 2014; Maiorana *et al.*, 2014; Mayorandan *et al.*, 2014; Laroche *et al.*, 2012].

Le gène *FAH*

Le gène *FAH*, situé sur le chromosome 15 (15q23-25), comprend 14 exons étalés sur 35 kilobases d'ADN et code un ARN messager de 1 260 nucléotides [Awata *et al.*, 1994; Labelle *et al.*, 1993; Phaneuf *et al.*, 1991].

4.3. Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Le centre demandeur estime le nombre d'analyses demandées à 20 par année. Ce chiffre peut varier selon le nombre d'apparentés désirant avoir recours à l'analyse. De plus, selon le demandeur, la disponibilité de l'analyse au Québec pourrait engendrer des demandes pour des patients ayant reçu un diagnostic de TH1 et chez qui la ou les mutations causales n'ont jamais été identifiées.

4.4. Situation actuelle

Le dépistage de la TH1 est assuré par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS) instauré depuis 1970. La mesure de la succinylacétone (SAC) est l'analyse de première intention depuis 1998. Depuis 2014, elle se fait par la mesure directe du SAC plasmatique par spectrométrie de masse (MS/MS) en première intention suivie d'une mesure quantitative indirecte de SAC pour la validation [Giguère et Berthier, 2017]. La confirmation moléculaire est effectuée par la recherche de la mutation canadienne-française. Advenant un résultat négatif ou un statut non homozygote, une analyse de séquençage du gène est disponible par l'entremise des analyses hors Québec.

Dans les régions du Saguenay-Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et la Haute-Côte-Nord, 1 individu sur 19 est porteur du gène *FAH* défectueux. Des tests pour identifier les porteurs sont offerts aux personnes à risque répondant aux conditions suivantes² :

- ✓ avoir plus de 18 ans;
- ✓ désirer avoir des enfants;
- ✓ avoir au moins un grand-parent biologique originaire d'une des régions suivantes : le Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix ou la Haute-Côte-Nord.

¹ Le Nitisinone^{MC} est inscrit à la liste des médicaments d'exception pour le traitement de la TH1 depuis juin 2017 [INESSS, 2017].

² Services Québec. Tyrosinémie héréditaire de type 1 [site Web], disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/maladies-hereditaires-recessives/tyrosinemie-hereditaire-de-type-1/> (consulté le 1er mai 2018).

Le centre demandeur propose l'algorithme diagnostique suivant :

Chez les individus symptomatiques :

- ✓ recherche de la mutation fondatrice (codes 55313/55314, non offert au centre demandeur). Arrêt des analyses moléculaires si l'individu est homozygote pour la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A). Le cas échéant (statut hétérozygote ou négatif pour la mutation);
- ✓ séquençage du gène *FAH*.

Chez les apparentés :

- ✓ recherche de la ou des mutations familiales par séquençage de l'exon ou des exons concernés.

4.5. Données médico administratives

L'analyse de séquençage des exons du gène *FAH* est envoyée hors Québec. Au cours des trois dernières années, l'analyse a fait l'objet de 45 envois à un coût unitaire variant de 250 \$ à 2 496 \$ (tableau 1). Présentement, seule la recherche de la mutation canadienne-française c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) du gène *FAH* est inscrite dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) (tableau 2).

Tableau 1 Envois hors Québec des analyses en lien avec la recherche de mutations dans la TH1 pour les années 2014-2015, 2015-2016 et 2016-2017

Années	Nombre total d'analyses	Coût total (\$)	Laboratoires
2014-2015	18	11 416	Centogene (2) Prevention Genetics (14) Baylor College of Medicine (2)
2015-2016	12	12 232	Prevention Genetics (10) Fulgent Diagnostic (2)
2016-2017	15	14 404	n. d.

Source : données du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Abréviation : n.d. : non disponible.

Tableau 2 Volumétrie pour l'analyse génétique de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TAAN) pour les années 2014-2015, 2015-2016 et 2016-2017

Années	Nombre total d'analyses	Coût total (\$)	Laboratoires
2014-2015*	766	23 746	CHU de Québec
2015-2016†	782	24 242	CHU de Québec
ANALYSE DES QUATRE MALADIES RÉCESSIVES DU SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN			
2016-2017‡	1 970	21 670	CHU de Québec (953) CHU Sainte-Justine (1 017)

Source : données du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

* Code 50313 : Tyrosinémie héréditaire de type 1 : FAAH (TAAN).

† Code 55310 : Tyrosinémie héréditaire de type 1 : FAAH (TAAN).

‡ Code 55314 : Analyse des quatre maladies récessives du Saguenay-Lac-Saint-Jean (ALC-SLSJ; TH1; NSM/ACC; ARSACS) (TAAN). À noter que ces données incluent la volumétrie pour la mutation recherchée pour chacune des quatre maladies. Il n'est donc pas possible de préciser le nombre d'analyses correspondant à la mutation de la tyrosinémie héréditaire de type 1 de manière individuelle.

4.6. Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

- ✓ L'analyse permettrait de remplir un besoin clinique qui n'est pas couvert actuellement et serait complémentaire à la recherche de la mutation canadienne-française c.1062+5G>A.
- ✓ En combinaison avec les données biochimiques, l'analyse moléculaire permettrait de confirmer ou d'exclure un diagnostic de TH1 chez des cas ambigus au dépistage (SAC qualitatif code 50623 ou quantitatif sur sang séché code 50624). D'ailleurs, d'autres maladies peuvent présenter une élévation de succinylacétone, dont un déficit en maléylacétoacétate isomérase.
- ✓ L'analyse moléculaire permettrait le dépistage familial en cascade et le diagnostic prénatal.

4.7. Assurance qualité

La technique de séquençage de Sanger réalisée dans le laboratoire demandeur est soumise à un contrôle externe de la qualité (CAP-SEQ).

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1. Valeur diagnostique

Identification de mutations sur le gène *FAH* dans la TH1

Jusqu'à présent, 102 mutations différentes ont été identifiées sur le gène *FAH* chez des patients présentant des signes biochimiques ou cliniques de TH1 (annexe A). Comme illustré à la figure 2, ces mutations sont dispersées le long du gène, touchant les exons de même que des jonctions exons-introns. De ces mutations, 25 ont été caractérisées de défauts d'épissage, 48 de mutations faux-sens, 15 de mutations non-sens, 7 de délétions et 7 de mutations causant un changement du cadre de lecture.

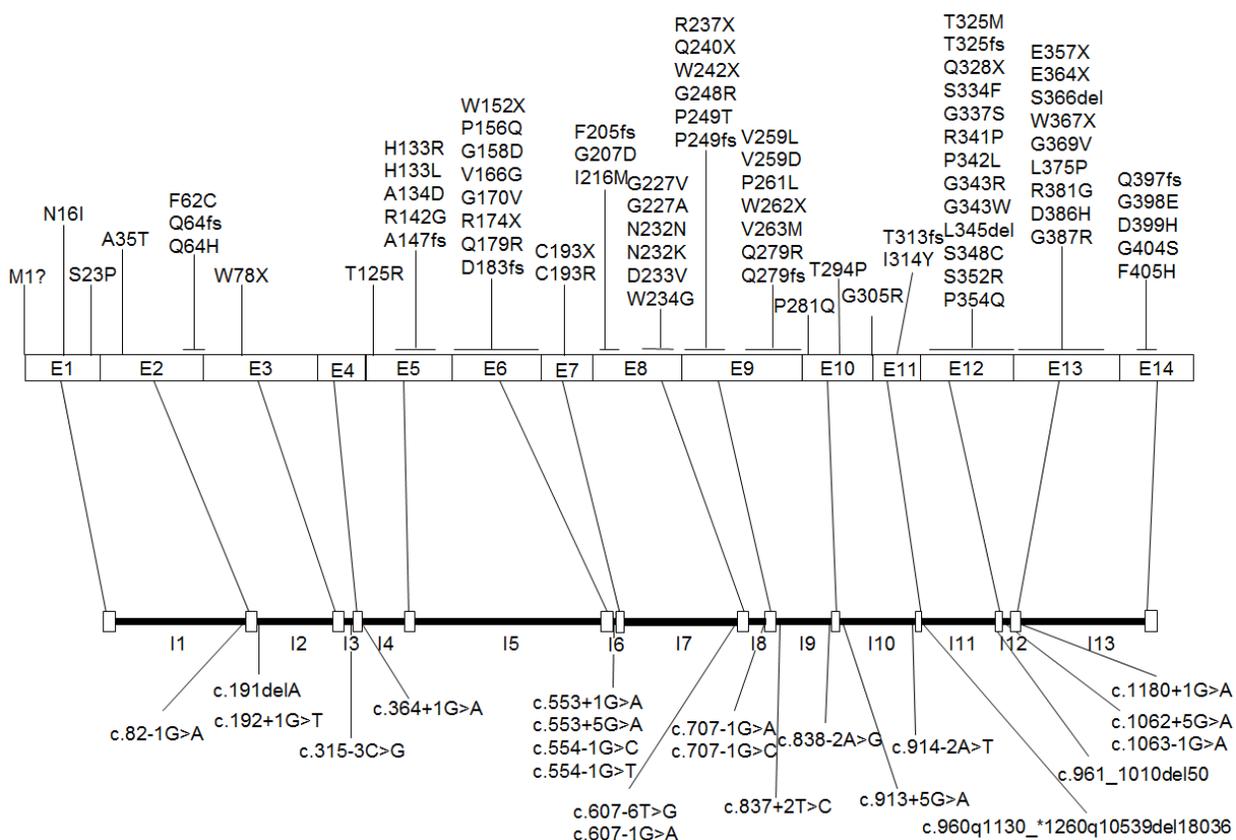


Figure 2 Représentation des 102 mutations identifiées sur le gène *FAH*

adaptée de Morrow et ses collaborateurs [2017].

Abréviations : E : exon ; I : intron.

* La variante W78X peut être causée par la mutation c. 233G>A ou c. 234G>A.

† La variante W152X peut être causée par la mutation c. 455G>A ou c. 456G>A.

* La variante G343R peut être causée par la mutation c. 1027G>C ou c. 1027G>A.

Jusqu'à présent, une seule variante du gène *FAH*, caractérisée de gène de pseudodéficiência, n'a pas été associée au phénotype clinique de TH1. Il s'agit de la mutation faux-sens c.1021C>T (p.Arg341Trp). Cette mutation a été rapportée une première fois chez une femme homozygote qui démontrait un niveau d'activité *FAH* réduit, mais légèrement supérieur à celui des patients TH1, sans aucune anomalie biochimique ou clinique suggestive de TH1 [Rootwelt *et al.*, 1994b; Kvittingen *et al.*, 1992; Kvittingen *et al.*, 1983].

Prédominance des mutations du gène *FAH* dans la TH1

Présentement, des 102 mutations répertoriées, seule la mutation canadienne-française est incluse dans le *Répertoire* pour la confirmation génétique du diagnostic de TH1. Cependant, d'autres mutations ont été répertoriées au Québec, dont les mutations : c.47A>T (p.Asn16Ile, 1 patient), c.786G>A (p.Trp262X, 1 patient), c.1069G>T (p.Glu357X, 5 patients), c.1090G>T (p.Glu364X, 7 patients) et c.1141A>G (p.Arg381Gly, 5 patients) [Angileri *et al.*, 2015]. De plus, certaines mutations démontrent une incidence plus élevée dans d'autres populations. Puisqu'environ 50 000 immigrants sont recensés annuellement au Québec (depuis les six dernières années)³, le séquençage du gène *FAH* pourrait permettre de confirmer un diagnostic chez l'ensemble des patients du Québec ne portant pas la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A).

La population québécoise, plus particulièrement celle de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, est celle qui possède la plus forte incidence de TH1. Cette forte incidence s'explique par une prédominance de la mutation d'épissage c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) qui représente environ 90 % des allèles TH1 au Québec [Angileri *et al.*, 2015; Poudrier *et al.*, 1996; De Braekeleer et Larochelle, 1990]. Cette mutation est également la plus commune mondialement, avec une fréquence estimée à 33 % des allèles TH1 (302/894 allèles), suivie de la mutation c.554-1G>T (IVS6-1G>T) (147/894 allèles TH1, 16 %) [Angileri *et al.*, 2015]. Ces deux mutations d'épissage, ensemble avec les mutations c.607-6T>G (IVS7-6T>G) et c.786G>A (p.Trp262X), comptent pour approximativement 60 % des allèles TH1 dans la population des États-Unis [Sniderman King *et al.*, 2006].

Une incidence élevée de TH1 est observée dans deux autres populations. Dans la région de l'Ostrobotnie⁴ en Finlande, l'incidence est de 1 individu sur 5 000 alors qu'elle est estimée à 1 individu sur 63 000 dans le pays entier [Mustonen *et al.*, 1997; St-Louis *et al.*, 1994]. La mutation en cause est la mutation faux-sens c.786G>A (p.Trp262X) [St-Louis *et al.*, 1994]. D'ailleurs, 40 des 53 allèles rapportés pour cette mutation ont été identifiés dans cette population [Angileri *et al.*, 2015]. De même, une prédominance de la mutation d'épissage c.192G>T (p.Gln64His) a été observée dans une population immigrante pakistanaise de la ville de Birmingham (Grande-Bretagne) [Angileri *et al.*, 2015]. Dans la région des *West Midlands* (dont fait partie Birmingham), 30 des 44 (68 %) patients ayant reçu un diagnostic de TH1 étaient d'origine pakistanaise et 5 des 12 (42 %) patients de ce groupe ethnique de la région portaient la mutation c.192G>T. La mutation n'a pas été détectée chez les patients des régions avoisinantes suggérant un effet fondateur de la région d'origine de cette population [Angileri *et al.*, 2015; Rootwelt *et al.*, 1996; Rootwelt *et al.*, 1994a].

³ En 2017, Statistique Canada a recensé 52 399 immigrants [ISQ, 2018, p. 13].

⁴ Anciennement connue sous le nom de Pohjanmaa.

En Norvège, la mutation prédominante du gène *FAH* est la mutation c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) (40 %), suivie des mutations c.1009G>A (p.Gly337Ser) (27 %) et c.744delG (p.Pro249Hisfs) (14 %) [Bliksrud *et al.*, 2012].

Par ailleurs, certaines mutations (en plus de la mutation c.192G>T) semblent exclusives aux individus d'une origine spécifique. Tel est le cas de la mutation c.698A>T (p.Asp233Val) rapportée en Turquie et de la mutation c.782C>T (p.Pro261Leu) identifiée chez des patients israéliens d'origine ashkénaze⁵ [Angileri *et al.*, 2015; Dursun *et al.*, 2011; Elpeleg *et al.*, 2002; Grenier *et al.*, 1996; Rootwelt *et al.*, 1996; Rootwelt *et al.*, 1994a].

En somme, les données épidémiologiques pourraient être utiles afin d'établir une stratégie de dépistage préférentiel pour les mutations prédominantes associées à une région ou une origine ethnique [Angileri *et al.*, 2015; De Laet *et al.*, 2013].

Utilité clinique du séquençage du gène *FAH*

La recherche documentaire a repéré trois cas de TH1 n'ayant pas été immédiatement identifiés par un dosage de SAc [Blackburn *et al.*, 2016; Cassiman *et al.*, 2009; Grenier *et al.*, 1996]. Cependant, ces cas ne représentent pas la situation actuelle au Québec, où le dépistage de la TH1 est bien établi. Les présentations de cas de Blackburn et de Cassiman et leurs collaborateurs impliquent des patients qui ont été diagnostiqués aux États-Unis alors que le cas de Grenier et ses collaborateurs date de 1996, époque depuis laquelle le dépistage et le diagnostic de la TH1 ont évolué.

Blackburn et ses collaborateurs [2016] ont décrit trois cas tardifs atypiques de TH1 survenus dans une même famille. Deux patientes avec un historique d'hépatosplénomégalie, de gonflement abdominal et de vomissements dans les premiers mois de vie ont reçu un diagnostic d'hépatocarcinome à l'âge de 12 et 13 ans. Une biopsie du foie d'une des deux patientes, à environ quatre mois de vie, a révélé une fibrose avec une augmentation de stockage de glycogène. Par conséquent, les enfants avaient reçu un diagnostic présomptif de trouble de stockage de glycogène de type III. Les deux patientes ont été suivies pendant quelques années et n'ont présenté aucune augmentation de la taille du foie ou de données de laboratoires anormales. À la suite du décès de sa sœur à 13 ans, une des deux patientes a été évaluée en prévision d'une greffe de foie. Les analyses ont montré des niveaux d'acides aminés urinaires et plasmatiques normaux et le SAc, habituellement diagnostic de TH1, n'était pas détectable dans l'urine de la patiente. Aucun autre métabolite anormal n'a été détecté. Un rétablissement a été observé chez la patiente après la greffe.

Le séquençage de l'exome complet de la patiente a révélé un statut homozygote pour une nouvelle mutation (c.424A>G, p.Arg142Gly). Les parents et un frère ont subséquemment été identifiés comme porteurs de l'altération, alors que la patiente décédée et un frère ayant montré des manifestations cliniques similaires à ses sœurs, ont été identifiés comme homozygotes.

Dans le cas de cette famille, l'analyse de SAc seule n'a pas permis de détecter les patients TH1. Un dépistage par l'analyse ciblée du gène *FAH* s'est avéré nécessaire et pourrait être justifié pour certains cas évocateurs de TH1.

L'étude de Cassiman [2009] rapporte un niveau urinaire indétectable de SAc chez un patient de quatre mois, malgré des niveaux de tyrosine et de méthionine plasmatiques fortement augmentés. Toutefois, le niveau de SAc plasmatique mesuré à ce moment

⁵ Désigne la population juive de l'Europe occidentale, centrale et orientale d'origine germanique.

était augmenté à 0,88 $\mu\text{mol/L}$ comparativement aux valeurs normales (inférieures à 0,1 $\mu\text{mol/L}$). Au Québec, le dépistage néonatal est effectué sur un échantillon sanguin et le seuil utilisé est de 0,7 $\mu\text{mol/L}$ suggérant que ce cas aurait été détecté dans la situation actuelle [Giguère et Berthier, 2017].

Grenier et ses collaborateurs [1996] ont décrit un cas de diagnostic prénatal basé sur la mesure de SAc dans le liquide amniotique. L'analyse n'avait pas permis d'identifier le patient qui montrait pourtant des niveaux anormaux de SAc à quatre et six semaines de vie. À présent, le diagnostic prénatal se fait par une analyse génétique ciblée pour la mutation familiale connue. De plus, selon Giguère et Berthier [2017], aucun cas de TH1 n'a échappé au dépistage néonatal depuis 1998 au Québec.

5.2. Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3. Valeur thérapeutique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de permettre le choix ou la modification d'un traitement.

5.4. Validité analytique

Aucune étude de validation spécifique au séquençage du gène *FAH* par la technique de Sanger n'a été repérée par la recherche documentaire.

5.5. Données fournies par le demandeur

Le centre demandeur possède une certification (ISO 15189) pour la technique de séquençage de Sanger.

Les résultats de séquençage bidirectionnel fournis par le demandeur, illustrés à la figure 3, démontrent la capacité de l'analyse à différencier la séquence mutée de la séquence normale chez un patient TH1 portant deux mutations au niveau de l'exon 12 du gène *FAH*.

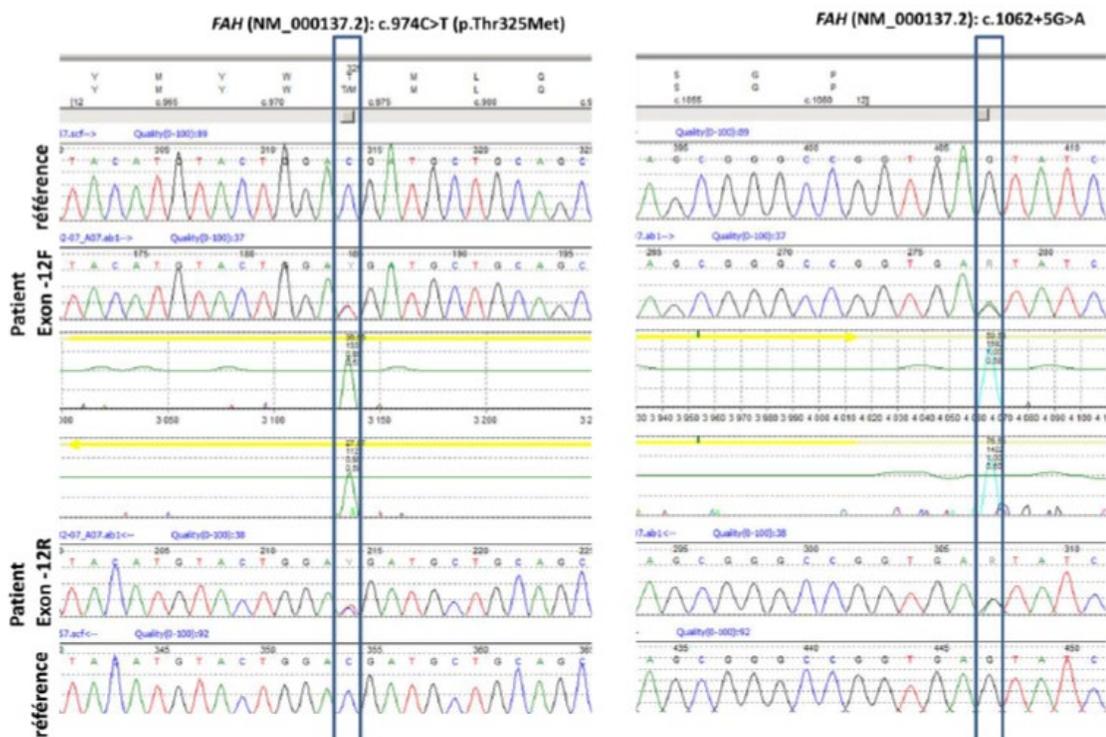


Figure 3 Séquençage de Sanger bidirectionnel de l'ADN d'un patient TH1 portant deux mutations dans l'exon 12 du gène *FAH*

Les boîtes mettent en évidence les substitutions de bases, comparativement à la séquence référence d'un individu sain, observées chez le patient TH1.

6. IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant le séquençage du gène *FAH* dans la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1). Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 3. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- ✓ L'analyse proposée cible les patients avec un diagnostic biochimique de TH1, identifiés ou non par un dépistage néonatal, qui ne sont pas homozygotes pour la mutation canadienne-française prédominante. Elle vise aussi les apparentés ainsi que les couples porteurs de la mutation en cours de grossesse envisageant le diagnostic prénatal.
- ✓ En 2016-17, l'analyse proposée a fait l'objet de 15 envois hors Québec pour un coût total de 14 404 \$. Cela représente un coût moyen de 960,27 \$ par analyse. Le rapatriement de l'ensemble de ces envois hors Québec est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- ✓ En considérant le nombre d'envois hors Québec effectués au cours des dernières années, il est estimé que 20 analyses seraient réalisées au cours de chacune des trois prochaines années.
- ✓ La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 325,33.

- ✓ À la suite de l'introduction de cette analyse au *Répertoire*, aucune modification de la prise en charge des patients n'est anticipée.

Tableau 3 Coûts liés à l'introduction du séquençage du gène *FAH* dans la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) au *Répertoire*

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario de base : sans l'ajout du séquençage du gène <i>FAH</i> dans la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	15	15	15	45
Coûts	14 404 \$	14 404 \$	14 404 \$	43 212 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout du séquençage du gène <i>FAH</i> dans la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) au <i>Répertoire</i>				
Analyses séquençage gène <i>FAH</i>	20	20	20	60
Coûts	6 507 \$	6 507 \$	6 507 \$	19 521 \$
Impact net	-7 897 \$	-7 897 \$	-7 897 \$	-24 691 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coûts le plus élevée			-34 922 \$
	Pour 3 ans, réduction de coûts le plus faible			-20 439 \$

Ainsi, l'ajout du séquençage du gène *FAH* dans la TH1 au *Répertoire* pourrait générer une réduction de coûts d'environ 25 000 \$ sur l'ensemble des trois premières années.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Planification familiale

L'identification de mutations causales de TH1 peut présenter des enjeux psychosociaux dus au risque élevé de transmission de la maladie dans les familles affectées ayant recours au dépistage prénatal. Celles-ci sont ensuite confrontées à la décision de poursuivre ou d'interrompre une grossesse.

Il existe depuis novembre 2010, dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, un projet pilote de dépistage pour quatre maladies génétiques liées à un effet fondateur dont fait partie la TH1. Ce projet vise les individus qui considèrent une grossesse et les couples avec une grossesse en cours. Une étude a évalué l'expérience des couples porteurs identifiés par ce programme [Tardif *et al.*, 2018]. Cette étude a permis de décrire le processus émotionnel des couples à travers les étapes du procédé de dépistage. Les individus se sont dits d'abord peu inquiets et peu concernés avant le test. L'annonce d'un statut de couple porteur a provoqué un choc chez les individus, qui ont par la suite éprouvé des sentiments de surprise, de tristesse et de stress en lien avec des décisions de reproduction (surtout chez les couples avec une grossesse en cours). Les individus se sont ensuite adaptés à leur statut et se sont perçus plus aptes à prendre les décisions futures concernant la planification familiale. Malgré le choc initial, les couples ont reconnu l'importance du dépistage. Les huit couples présentant une grossesse à risque

élevé ont eu recours au diagnostic prénatal. Cette étude a montré l'importance de préparer les couples à un résultat positif de dépistage au cours de la session de conseil prétest.

Un diagnostic précoce permet de réduire le risque de complications chez les patients TH1

Le diagnostic prénatal (pour les grossesses de parents porteurs) et le dépistage néonatal sont fortement recommandés puisque les patients atteints de TH1 diagnostiqués tardivement ont un risque augmenté, de 2 à 13 fois selon l'âge auquel ils reçoivent un traitement, de développer un hépatocarcinome comparativement aux patients traités de manière néonatale [McKiernan, 2017]. Une étude européenne rétrospective de 168 patients a montré que les patients diagnostiqués via le dépistage sélectif sont moins fréquemment symptomatiques dans les premiers mois de vie que les patients plus âgés [Mayorandan *et al.*, 2014]. Plusieurs auteurs ont souligné l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoce chez les patients TH1 [Das, 2017; Zeybek *et al.*, 2015; Laroche *et al.*, 2012].

8. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE.

Un groupe d'experts canadiens et américains expérimentés dans le soin des patients atteints de TH1 recommande l'analyse moléculaire du gène *FAH* pour la confirmation de TH1. Le groupe est d'avis que le conseil génétique devrait inclure l'accès aux analyses moléculaires ciblées pour la confirmation diagnostique, la détection de parents à risque et le diagnostic prénatal [Chinsky *et al.*, 2017].

Selon un groupe de travail européen et canadien sur la tyrosinémie, des études moléculaires génétiques peuvent être requises pour le conseil génétique, le diagnostic prénatal et le dépistage des apparentés [De Laet *et al.*, 2013].

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Séquençage du gène *FAH* dans la tyrosinémie héréditaire de type 1

La recommandation de l'INESSS

- Pertinence clinique reconnue
- Pertinence clinique non reconnue

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le laboratoire désigné devra produire un plan complet et détaillé de validation analytique et fournir les résultats lorsqu'ils seront disponibles, afin de compléter le processus d'introduction de l'analyse au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

ANNEXE A

Description des 102 mutations rapportées sur le gène *FAH* chez des patients tyrosinémiques

Mutation	Protéine	Type	Caractéristiques (ARNm, protéine, activité)	Origine	Référence
c.1A>G	p.Met1Val	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Émirats arabes unis Grèce Arabie saoudite	Al-Shamsi <i>et al.</i> , 2014; Mohamed <i>et al.</i> , 2013; Imtiaz <i>et al.</i> , 2011; Georgouli <i>et al.</i> , 2010
c.47A>T	p.Asn16Ile	Faux-sens	Protéine absente	Canada français	Bergeron <i>et al.</i> , 2001; Phaneuf <i>et al.</i> , 1992
c.67T>C	p.Ser23Pro	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Asie Pakistan	Ijaz <i>et al.</i> , 2016; Heath <i>et al.</i> , 2002
c.82-1G>a	Protéine absente	Défaut d'épissage	Absence d'ARNm	Espagne	Perez-Carro <i>et al.</i> , 2014
c.103G>A	p.Ala35Thr	Faux-sens	ARNm normal Expression et activité fortement réduites	Belgique	Cassiman <i>et al.</i> , 2009
c.185T>G	p.Phe62Cys	Faux-sens	Protéine recombinante insoluble et inactive	Japon	Bergeron <i>et al.</i> , 2001; Awata <i>et al.</i> , 1994
c.191delA	p.Gln64fs	Délétion	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.192G>T (IVS2-1G>T)	p.Gln64His	Défaut d'épissage	Protéine absente	Asie Inde Moyen-Orient Pakistan	Ijaz <i>et al.</i> , 2016; Angileri <i>et al.</i> , 2015; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994a
c.192+1G>T (IVS2+1G>T)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Portugal	Bergman <i>et al.</i> , 1998
c.233G>A	p.Trp78X	Non-sens	Aucunes données expérimentales sur la protéine	Espagne	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.234G>A	p.Trp78X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Espagne	Couce <i>et al.</i> , 2011
c.315-3C>G (IVS3-3C>G)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.364+1G>A (IVS4+1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Égypte/Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011

c.374C>G	p.Thr125Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Égypte	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.398A>G	p.His133Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Asie	Heath <i>et al.</i> , 2002
c.398A>T	p.His133Leu	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Espagne	Couce <i>et al.</i> , 2011
c.401C>A	p.Ala134Asp	Faux-sens	Protéine inactive	Norvège Turquie	Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994c; Labelle <i>et al.</i> , 1993
c.424A>G	p.Arg142Gly	Faux-sens	Présence de protéine en IH	États-Unis	Blackburn <i>et al.</i> , 2016
c.441_448del8	p.Ala147fs	Changement de cadre de lecture	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.455G>A	p.Trp152X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Chine	Dou <i>et al.</i> , 2013; Yang <i>et al.</i> , 2012
c.456G>A	p.Trp152X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Canada français	Morrow <i>et al.</i> , 2017
c.467C>A	p.Pro156Gln	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Asie	Heath <i>et al.</i> , 2002
c.473G>A	p.Gly158Asp	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Allemagne	Bergman <i>et al.</i> , 1998
c.497T>G	p.Val166Gly	Faux-sens	Aucunes données expérimentales sur la protéine	Amérique du Nord Allemagne Iran Italie Turquie	Gokay <i>et al.</i> , 2016; Dursun <i>et al.</i> , 2011; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Grompe et al-Dhalimy, 1993
c.509G>T	p.Gly170Val	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.520C>T	p.Arg174X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Amérique du Nord Asie Turquie	Yang <i>et al.</i> , 2012; Dursun <i>et al.</i> , 2011; Heath <i>et al.</i> , 2002; Timmers et Grompe, 1996
c.548_553+20del26	p.Asp183fs	Délétion	Aucunes données expérimentales	République tchèque	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.536A>G	p.Gln179Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Corée	Choi <i>et al.</i> , 2014
c.553+5G>A (IVS6+5G>A)	Protéine absente	Défaut d'épissage	ARNm anormal Protéine absente	Amérique	Timmers et Grompe, 1996
c.553+1G>A (IVS6+1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Canada français	Yang <i>et al.</i> , 2018
c.554-1G>C (IVS6-1G>C)	Protéine absente	Défaut d'épissage	Protéine absente	Yougoslavie	Bergman <i>et al.</i> , 1998

c.554-1G>T (IVS6-1G>T)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	3 ARNm, chacun comportant une délétion de 5 nucléotides dans l'exon 7. Les 13 premiers nucléotides sont absents d'un transcrit et l'exon 8 est absent d'un autre transcrit.	Afrique Brésil République tchèque Europe France Hongrie Italie Maroc Amérique du Nord Grande-Bretagne Irlande Pakistan Inde Espagne Turquie Yougoslavie Grande-Bretagne	Gokay <i>et al.</i> , 2016; Mannion <i>et al.</i> , 2016; Angileri <i>et al.</i> , 2015; Nasrallah <i>et al.</i> , 2015; Laszlo <i>et al.</i> , 2013; Couce <i>et al.</i> , 2011; Dursun <i>et al.</i> , 2011; La Marca <i>et al.</i> , 2011; Vondrackova <i>et al.</i> , 2010; Arranz <i>et al.</i> , 2002; Kim <i>et al.</i> , 2000; Poudrier <i>et al.</i> , 1999; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Timmers et Grompe, 1996
c.577T>C	p.Cys193Arg	Faux-sens	Protéine recombinante insoluble et inactive	Pays-Bas	Bergeron <i>et al.</i> , 2001; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996
c.579C>A	p.Cys193X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	République tchèque	Vondrackova <i>et al.</i> , 2010
c.607-1G>A (IVS7-1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	ARNm avec une délétion d'un G au début de l'exon 8	Turquie	Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996
c.607G-6T>G (IVS7-6T>G)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	États-Unis	Sniderman King <i>et al.</i> , 2006
c.615delT	p.Phe205Ileufs	Changement de cadre de lecture	Changement de cadre de lecture menant à un codon STOP dans l'exon 8	Norvège	Bliksrud <i>et al.</i> , 2012
c.620G>A	p.Gly207Asp	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Amérique du Nord	Timmers et Grompe, 1996
c.648C>G (IVS8-59C>G)	p.Ile126Met	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Inde	Sheth <i>et al.</i> , 2012
c.680G>C	p.Gly227Ala	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Égypte	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.680G>T	p.Gly227Val	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	République tchèque	Vondrackova <i>et al.</i> , 2010
c.696C>A	p.Asn232Lys	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.696C>T (IVS8-11C>T)	p.Asn232Asn	Défaut d'épissage	Délétion de l'exon 8 dans l'ARNm	Pays-Bas	Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996

c.698A>T	p.Asp233Val	Faux-sens	Protéine recombinante inactive Expression et activité de la protéine réduites	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011; Bergeron <i>et al.</i> , 2001; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994a
c.700T>G	p.Trp234Gly	Faux-sens	Protéine inactive	États-Unis	Bergeron <i>et al.</i> , 2001; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Hahn <i>et al.</i> , 1995
c.707-1G>A (IVS8-1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Délétion des exons 8 et 9 de l'ARNm	Égypte Arabie saoudite Espagne	Couce <i>et al.</i> , 2011; Imtiaz <i>et al.</i> , 2011; Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.707-1G>C (IVS8-1G>C)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Délétion des exons 8 et 9 de l'ARNm	Israël	Elpeleg <i>et al.</i> , 2002; Bergman <i>et al.</i> , 1998
c.709C>T	p.Arg237X	Non-sens	Niveau d'ARNm réduit	Asie Chine Maroc Pakistan Arabie saoudite Thaïlande Turquie Iran	Rafati <i>et al.</i> , 2016; Angileri <i>et al.</i> , 2015; Cao <i>et al.</i> , 2012; Dursun <i>et al.</i> , 2011; Imtiaz <i>et al.</i> , 2011; Jitraruch <i>et al.</i> , 2011; La Marca <i>et al.</i> , 2011; Heath <i>et al.</i> , 2002; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996
c.718C>T	p.Gln240X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Iran	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.726G>A	p.Trp242X	Non-sens	Aucune protéine normale attendue	Grande-Bretagne	Angileri <i>et al.</i> , 2015
c.742G>A	p.Gly248Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Canada français	Morrow <i>et al.</i> , 2017
c.744delG	p.Pro249Hisfs	Changement de cadre de lecture	Changement de cadre de lecture menant à un codon STOP dans l'exon 10	Norvège	Blikrud <i>et al.</i> , 2012
c.745C>A	p.Pro249Thr	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Amérique du Nord	Timmers et Grompe, 1996
c.775G>C	p.Val259Leu	Défaut d'épissage	Activité FAH réduite lorsque qu'accompagnée de la mutation p.Gly398Glu	États-Unis	Timmers et Grompe, 1996
c.776T>A	p.Val259Asp	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.782C>T	p.Pro261Leu	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Israël Arabie saoudite Égypte	Angileri <i>et al.</i> , 2015; Imtiaz <i>et al.</i> , 2011; Elpeleg <i>et al.</i> , 2002; Bergman <i>et al.</i> , 1998
c.786G>A	p.Trp262X	Non-sens	Protéine absente	Danemark Europe Finlande Canada français	Angileri <i>et al.</i> , 2015; Mustonen <i>et al.</i> , 1997; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996;

				Norvège Pologne Grande-Bretagne États-Unis	Rootwelt <i>et al.</i> , 1994a; St-Louis <i>et al.</i> , 1994
c.787G>A	p.Val263Met	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.835delC	p.Gln279Argfs	Changement de cadre de lecture	Changement de cadre de lecture menant à un codon STOP dans l'exon 10	Norvège	Blikrud <i>et al.</i> , 2012
c.836A>G (IVS9-2A>G)	p.Gln279Arg	Défaut d'épissage	Délétion des exons 8 et 9 de l'ARNm Protéine absente	Espagne États-Unis	Perez-Carro <i>et al.</i> , 2014; Heath <i>et al.</i> , 2002; Dreumont <i>et al.</i> , 2001; Kim <i>et al.</i> , 2000
c.837+2T>C (IVS9+2T>C)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Turquie	Dursun <i>et al.</i> , 2011
c.838-2A>G (IVS9-2A>G)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Grande-Bretagne Caucasienne	Angileri <i>et al.</i> , 2015; Heath <i>et al.</i> , 2002
c.843C>A (IVS9-5C>A)	p.Pro281Gln	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.880A>C	p.Thr294Pro	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Amérique du Nord France	Bergman <i>et al.</i> , 1998; Timmers et Grompe, 1996
c.913G>C (IVS10-1G>C)	p.Gly305Arg	Défaut d'épissage	Délétion de l'exon 10 de l'ARNm	Espagne	Perez-Carro <i>et al.</i> , 2014
c.913+5G>A (IVS10+5G>A)	p.Gly305Arg	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Corée	Choi <i>et al.</i> , 2014
c.914-2A>T (IVS10-2A>T)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Espagne	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.938delC	p.Thr313Thrfs	Changement de cadre de lecture	Délétions des exons 12 à 14	Espagne	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.939delC	p.Ile314Tyrfs	Changement de cadre de lecture	Aucunes données expérimentales	Espagne	Couce <i>et al.</i> , 2011
c.960q1130_*1260q10539del 18036	Aucune protéine normale attendue	Délétion	Délétion des exons 12 à 14	Corée	Park <i>et al.</i> , 2009
c.961_1010del50	p.Gly337Ser	Délétion	Deux transcrits d'ARN anormaux et un normal	Iran Europe (nord)	Prieto-Alamo et Laval, 1998; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994d
c.974C>T	p.Thr325Met	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Espagne Grande-Bretagne Caucasienne	Angileri <i>et al.</i> , 2015; Couce <i>et al.</i> , 2011; Heath <i>et al.</i> , 2002

c.974_976delCGAinsGC	p.Thr325fs	Délétion	Aucunes données expérimentales	Chine	Yang <i>et al.</i> , 2012
c.982C>T	p.Gln328X	Non-sens	ARNm normal Aucunes données expérimentales sur la protéine	Espagne	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.1001C>T	p.Ser334Phe	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.1009G>A	p.Gly337Ser	Faux-sens	Protéine absente	Autriche France Iran Norvège Europe (nord) Portugal Espagne	Haghighi-Kakhki <i>et al.</i> , 2014; Bliksrud <i>et al.</i> , 2012; Bliksrud <i>et al.</i> , 2005; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Prieto-Alamo et Laval, 1998; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; St-Louis <i>et al.</i> , 1995; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994b; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994d
c.1022G>C	p.Arg341Pro	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Égypte	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.1025C>T	p.Pro342Leu	Faux-sens	Protéine absente	Grèce Norvège États-Unis	Radzhabova <i>et al.</i> , 2016*; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994c
c.1027G>T	p.Gly343Trp	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Espagne	Arranz <i>et al.</i> , 2002
c.1027G>A	p.Gly343Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Chine	Dou <i>et al.</i> , 2013; Yang <i>et al.</i> , 2012
c.1027G>C	p.Gly343Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Égypte	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.1035_1037del	p.Leu345del	Délétion	Aucunes données expérimentales	Chine	Mak <i>et al.</i> , 2013
c.1043C>G	p.Ser348Gly	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Europe (nord)	Prieto-Alamo et Laval, 1998
c.1056C>A	p.Ser352Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Asie	Heath <i>et al.</i> , 2002
c.1061C>A	p.Pro354Gln	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Norvège	Bliksrud <i>et al.</i> , 2005
c.1062+5G>A (IVS12+5G>A)	p.Ser348Gly	Défaut d'épissage	Aucun ARNm normal Protéine absente	Asie Canada République tchèque Danemark Europe Finlande	Ijaz <i>et al.</i> , 2016; Mannion <i>et al.</i> , 2016; Angileri <i>et al.</i> , 2015; Perez-Carro <i>et al.</i> , 2014; Couce <i>et al.</i> , 2011; Dursun <i>et al.</i> , 2011; Imtiaz <i>et al.</i> , 2011; Vondrackova

				Canada français France Allemagne Inde Iran Israël Mexique Pays-Bas Norvège Pakistan Portugal Espagne Turquie Grande-Bretagne Irlande États-Unis	<i>et al.</i> , 2010; Ferrer-Bolufer <i>et al.</i> , 2009; Arranz <i>et al.</i> , 2002; Elpeleg <i>et al.</i> , 2002; Heath <i>et al.</i> , 2002; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996; Poudrier <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Timmers et Grompe, 1996; Hahn <i>et al.</i> , 1995; Grompe <i>et al.</i> , 1994; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994d; Grompe et al-Dhalimy, 1993
c.1063-1G>A (IVS12-1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Les auteurs suggèrent qu'un site d'épissage accepteur est perdu (basé sur une analyse <i>in silico</i>)	Chine	Mak <i>et al.</i> , 2013
c.1069G>T	p.Glu357X	Non-sens	Protéine absente	Canada français Pays-Bas Norvège Pologne Grande-Bretagne Irlande Caucasienne	Mannion <i>et al.</i> , 2016; Angileri <i>et al.</i> , 2015; Heath <i>et al.</i> , 2002; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; St-Louis <i>et al.</i> , 1995; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994d; Grompe et al-Dhalimy, 1993
c.1090G>T	p.Glu364X	Non-sens	Protéine absente	Canada français Grande-Bretagne États-Unis Pays-Bas Belgique	Poudrier <i>et al.</i> , 1999; Bergman <i>et al.</i> , 1998; Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996; Rootwelt <i>et al.</i> , 1996; Timmers et Grompe, 1996; Grompe <i>et al.</i> , 1994; Rootwelt <i>et al.</i> , 1994d; Grompe et al-Dhalimy, 1993
c.1097_1099delCGT	p.Ser366del	Délétion en cadre de lecture	Aucunes données expérimentales	Italie Pays-Bas	Bergman <i>et al.</i> , 1998
c.1100G>A	p.Trp367X	Non-sens	Aucunes données expérimentales	Chine	Yang <i>et al.</i> , 2012
c.1106G>T	p.Gly369Val	Faux-sens	ARNm normal	Maroc	Ploos van Amstel <i>et al.</i> , 1996

			Aucunes données expérimentales sur la protéine		
c.1124T>C	p.Leu375Pro	Faux-sens	ARNm normal	Chine	Cao <i>et al.</i> , 2012
c.1141A>G	p.Arg381Gly	Faux-sens	Protéine absente	Canada français Portugal	St-Louis <i>et al.</i> , 1995
c.1156G>C	p.Asp386His	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Émirats arabes unis	Al-Shamsi <i>et al.</i> , 2014
c.1159G>A	p.Gly387Arg	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Inde	Sheth <i>et al.</i> , 2012
c.1180+1G>A (IVS13+1G>A)	Aucune protéine normale attendue	Défaut d'épissage	Aucunes données expérimentales	Canada français	Morrow <i>et al.</i> , 2017
c.1190delA	p.Glu397fs	Changement de cadre de lecture	Protéine allongée de 41 acides aminés	Égypte	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.1193G>A	p.Gly398Glu	Faux-sens	Protéine absente	Canada français	Morrow <i>et al.</i> , 2017
c.1195G>C	p.Asp399His	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Arabie saoudite	Imtiaz <i>et al.</i> , 2011
c.1210G>A	p.gly404Ser	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Irlande	Mannion <i>et al.</i> , 2016
c.1213_1214delTTinsCA	p.Phe405His	Faux-sens	Aucunes données expérimentales	Portugal	Bergman <i>et al.</i> , 1998

* La référence de Radzhabova et ses collaborateurs [2016] correspond à un résumé de conférence.

RÉFÉRENCES

- Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad S, Souid AK, Al-Jasmi F. Mutation spectrum and birth prevalence of inborn errors of metabolism among Emiratis: A study from Tawam Hospital Metabolic Center, United Arab Emirates. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014;14(1):e42-9.
- Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. *JIMD Rep* 2015;19:43-58.
- Arranz JA, Piñol F, Kozak L, Perez-Cerda C, Cormand B, Ugarte M, Riudor E. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum Mutat* 2002;20(3):180-8.
- Awata H, Endo F, Tanoue A, Kitano A, Nakano Y, Matsuda I. Structural organization and analysis of the human fumarylacetoacetate hydrolase gene in tyrosinemia type I. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226(2):168-72.
- Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(5):745-52.
- Bay A, Karaoglu O, Sivasli E, Leblebisatan G, Keskin M. An infant with prolonged circumcision bleeding and unexplained coagulopathy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28(3):181-3.
- Bergeron A, D'Astous M, Timm DE, Tanguay RM. Structural and functional analysis of missense mutations in fumarylacetoacetate hydrolase, the gene deficient in hereditary tyrosinemia type 1. *J Biol Chem* 2001;276(18):15225-31.
- Bergman AJ, van den Berg IE, Brink W, Poll-The BT, Ploos van Amstel JK, Berger R. Spectrum of mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of tyrosinemia type 1 patients in northwestern Europe and Mediterranean countries. *Hum Mutat* 1998;12(1):19-26.
- Blackburn PR, Hickey RD, Nace RA, Giama NH, Kraft DL, Bordner AJ, et al. Silent tyrosinemia type I without elevated tyrosine or succinylacetone associated with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hum Mutat* 2016;37(10):1097-105.
- Bliksrud YT, Brodtkorb E, Backe PH, Woldseth B, Rootwelt H. Hereditary tyrosinaemia type I in Norway: Incidence and three novel small deletions in the fumarylacetoacetase gene. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(5):369-73.
- Bliksrud YT, Brodtkorb E, Andresen PA, van den Berg IE, Kvittingen EA. Tyrosinaemia type I—De novo mutation in liver tissue suppressing an inborn splicing defect. *J Mol Med (Berl)* 2005;83(5):406-10.
- Cao YY, Zhang YL, Du J, Qu YJ, Zhong XM, Bai JL, Song F. Compound mutations (R237X and L375P) in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing tyrosinemia type I in a Chinese patient. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(12):2132-6.

- Cassiman D, Zeevaert R, Holme E, Kvittingen EA, Jaeken J. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): A case report. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:28.
- Castilloux J, Laberge AM, Martin SR, Lallier M, Marchand V. "Silent" tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(3):375-7.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19(12)
- Choi HJ, Bang HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, et al. Two novel FAH gene mutations in a patient with hereditary tyrosinemia type I. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(3):317-23.
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldamiz-Echevarria L. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int* 2011;53(6):985-9.
- Das AM. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *Appl Clin Genet* 2017;10:43-8.
- De Braekeleer M et Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990;47(2):302-7.
- De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8.
- Dou LM, Fang LJ, Wang XH, Lu W, Chen R, Li LT, et al. [Mutation analysis of FAH gene in patients with tyrosinemia type 1] (article en chinois). *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2013;51(4):302-7.
- Dreumont N, Poudrier JA, Bergeron A, Levy HL, Baklouti F, Tanguay RM. A missense mutation (Q279R) in the fumarylacetoacetate hydrolase gene, responsible for hereditary tyrosinemia, acts as a splicing mutation. *BMC Genet* 2001;2:9.
- Dursun A, Ozgöl RK, Sivri S, Tokatli A, Guzel A, Mesci L, et al. Mutation spectrum of fumarylacetoacetase gene and clinical aspects of tyrosinemia type I disease. *JIMD Rep* 2011;1:17-21.
- Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, Zughayar G, Ronen S, Fisher D, Hurvitz H. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. *Hum Mutat* 2002;19(1):80-1.
- Ferrer-Bolufer I, Dalmau J, Quiroga R, Oltra S, Orellana C, Monfort S, et al. Tyrosinemia type 1 and Angelman syndrome due to paternal uniparental isodisomy 15. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S349-53.
- Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K, Russo P. The kidney in children with tyrosinemia: Sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999;29(2):104-8.

- Georgouli H, Schulpis KH, Michelakaki H, Kaltsa M, Sdogou T, Kossiva L. Persistent coagulopathy during Escherichia coli sepsis in a previously healthy infant revealed undiagnosed tyrosinaemia type 1. *BMJ Case Rep* 2010;2010:bcr0720103150.
- Giguère Y et Berthier MT. Newborn screening for hereditary tyrosinemia type I in Québec: Update. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:139-46.
- Gokay S, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(10):1151-7.
- Grenier A, Cederbaum S, Laberge C, Gagné R, Jakobs C, Tanguay RM. A case of tyrosinaemia type I with normal level of succinylacetone in the amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1996;16(3):239-42.
- Grompe M et al-Dhalimy M. Mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in four patients with tyrosinemia, type I. *Hum Mutat* 1993;2(2):85-93.
- Grompe M, St-Louis M, Demers SI, al-Dhalimy M, Leclerc B, Tanguay RM. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med* 1994;331(6):353-7.
- Haghighi-Kakhki H, Rezazadeh J, Ahmadi-Shadmehri A. Identification of a combined missense/splice-site mutation in FAH causing tyrosinemia type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(7-8):795-8.
- Hahn SH, Krasnewich D, Brantly M, Kvittingen EA, Gahl WA. Heterozygosity for an exon 12 splicing mutation and a W234G missense mutation in an American child with chronic tyrosinemia type 1. *Hum Mutat* 1995;6(1):66-73.
- Heath SK, Gray RG, McKiernan P, Au KM, Walker E, Green A. Mutation screening for tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis* 2002;25(6):523-4.
- Hutchesson AC, Hall SK, Preece MA, Green A. Screening for tyrosinaemia type I. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(3):F191-4.
- Ijaz S, Zahoor MY, Imran M, Afzal S, Bhinder MA, Ullah I, et al. Direct sequencing of FAH gene in Pakistani tyrosinemia type 1 families reveals a novel mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(3):327-32.
- Imtiaz F, Rashed MS, Al-Mubarak B, Allam R, El-Karakasy H, Al-Hassnan Z, et al. Identification of mutations causing hereditary tyrosinemia type I in patients of Middle Eastern origin. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):688-90.
- Institut de la statistique du Québec (ISQ). Tableau statistique canadien. Québec, Qc : ISQ; 2018. Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/economie/comparaisons-economiques/interprovinciales/tableau-statistique-canadien.pdf>.
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux (ISQ). Orfadin^{MC} – Tyrosinémie héréditaire de type 1. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2017/Orfadin_2017_08.pdf.

- Jitraruch S, Treepongkaruna S, Teeraratkul S, Wattanasirichaigoon D, Leelaudomlipi S, Sornmayura P, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation in a Thai boy with hereditary tyrosinemia type I: A case report. *J Med Assoc Thai* 2011;94(10):1276-80.
- Kim SZ, Kupke KG, Ierardi-Curto L, Holme E, Greter J, Tanguay RM, et al. Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinaemia I. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(8):791-804.
- Knox WE et Edwards SW. Enzymes involved in conversion of tyrosine to acetoacetate. *Methods Enzymol* 1955;2:287-300.
- Kvittingen EA, Rootwelt H, van Dam T, van Faassen H, Berger R. Hereditary tyrosinemia type I: Lack of correlation between clinical findings and amount of immunoreactive fumarylacetoacetase protein. *Pediatr Res* 1992;31(1):43-6.
- Kvittingen EA, Halvorsen S, Jellum E. Deficient fumarylacetoacetate fumarylhydrolase activity in lymphocytes and fibroblasts from patients with hereditary tyrosinemia. *Pediatr Res* 1983;17(7):541-4.
- Kvittingen EA, Jellum E, Stokke O. Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase in human liver-deficient activity in a case of hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981;115(3):311-9.
- La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F, et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: Further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011;1:107-9.
- Labelle Y, Phaneuf D, Leclerc B, Tanguay RM. Characterization of the human fumarylacetoacetate hydrolase gene and identification of a missense mutation abolishing enzymatic activity. *Hum Mol Genet* 1993;2(7):941-6.
- Laberge C. Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate. *Am J Hum Genet* 1969;21(1):36-45.
- Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu ebec. *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):49-54.
- Laszlo A, Rozsa M, Sallay E, Tizslavicz L, Janovszky A, Varkonyi A, et al. The fate of tyrosinaemic Hungarian patients before the NTBC aera. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):415-9.
- Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(10):4641-5.
- Maiorana A, Malamisura M, Emma F, Boenzi S, Di Ciommo VM, Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. *Mol Genet Metab* 2014;113(3):188-93.
- Mak CM, Lam CW, Chim S, Siu TS, Ng KF, Tam S. Biochemical and molecular diagnosis of tyrosinemia type I with two novel FAH mutations in a Hong Kong chinese patient: Recommendation for expanded newborn screening in Hong Kong. *Clin Biochem* 2013;46(1-2):155-9.

- Mannion MA, Smith A, Mayne P, Monavari AA. Type 1 Tyrosinaemia. *Ir Med J* 2016;109(6):426.
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:107.
- McKiernan P. Liver transplantation for hereditary tyrosinaemia type 1 in the United Kingdom. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:85-91.
- Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA, Al-Nemri A, Babiker A, Hasanato R, Al-Jarallah AS. Tyrosinemia type 1: A rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Res Notes* 2013;6:362.
- Morrow G, Angileri F, Tanguay RM. Molecular aspects of the FAH mutations involved in HT1 disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:25-48.
- Mustonen A, Ploos van Amstel HK, Berger R, Salo MK, Viinikka L, Simola KO. Mutation analysis for prenatal diagnosis of hereditary tyrosinaemia type 1. *Prenat Diagn* 1997;17(10):964-6.
- Nasrallah F, Hammami MB, Ben Rhouma H, Fradj SH, Azzouz H, Omar S, et al. Clinical and biochemical profile of tyrosinemia type 1 in Tunisia. *Clin Lab* 2015;61(5-6):487-92.
- Park HD, Lee DH, Choi TY, Lee YK, Kim JW, Ki CS, Lee YW. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Korean neonate with hereditary tyrosinemia type 1. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(8):930-3.
- Perez-Carro R, Sanchez-Alcudia R, Perez B, Navarrete R, Perez-Cerda C, Ugarte M, Desviat LR. Functional analysis and in vitro correction of splicing FAH mutations causing tyrosinemia type I. *Clin Genet* 2014;86(2):167-71.
- Phaneuf D, Lambert M, Laframboise R, Mitchell G, Lettre F, Tanguay RM. Type 1 hereditary tyrosinemia. Evidence for molecular heterogeneity and identification of a causal mutation in a French Canadian patient. *J Clin Invest* 1992;90(4):1185-92.
- Phaneuf D, Labelle Y, Bérubé D, Arden K, Cavenee W, Gagné R, Tanguay RM. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: Assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991;48(3):525-35.
- Ploos van Amstel JK, Bergman AJ, van Beurden EA, Roijers JF, Peelen T, van den Berg IE, et al. Hereditary tyrosinemia type 1: Novel missense, nonsense and splice consensus mutations in the human fumarylacetoacetate hydrolase gene; variability of the genotype-phenotype relationship. *Hum Genet* 1996;97(1):51-9.
- Poudrier J, Lettre F, St-Louis M, Tanguay RM. Genotyping of a case of tyrosinaemia type I with normal level of succinylacetone in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1999;19(1):61-3.
- Poudrier J, St-Louis M, Lettre F, Gibson K, Prévost C, Larochelle J, Tanguay RM. Frequency of the IVS12 + 5G→A splice mutation of the fumarylacetoacetate

- hydrolase gene in carriers of hereditary tyrosinaemia in the French Canadian population of Saguenay-Lac-St-Jean. *Prenat Diagn* 1996;16(1):59-64.
- Prieto-Alamo MJ et Laval F. Deficient DNA-ligase activity in the metabolic disease tyrosinemia type I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(21):12614-8.
- Radzhabova GM, Baydakova GV, Melikyan LP, Bychkov IO, Dzhunidova LL, Zakharova EY. High prevalence of tyrosinemia type I in Chechen Republic in Russia. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(Suppl 1):S119 [abstract P-210].
- Rafati M, Mohamadhashem F, Hoseini A, Ramandi SD, Ghaffari SR. Prenatal diagnosis of tyrosinemia type 1 using next generation sequencing. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35(4):282-5.
- Rootwelt H, Høie K, Berger R, Kvittingen EA. Fumarylacetoacetase mutations in tyrosinaemia type I. *Hum Mutat* 1996;7(3):239-43.
- Rootwelt H, Berger R, Gray G, Kelly DA, Coskun T, Kvittingen EA. Novel splice, missense, and nonsense mutations in the fumarylacetoacetase gene causing tyrosinemia type 1. *Am J Hum Genet* 1994a;55(4):653-8.
- Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1994b;55(6):1122-7.
- Rootwelt H, Chou J, Gahl WA, Berger R, Coskun T, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Two missense mutations causing tyrosinemia type 1 with presence and absence of immunoreactive fumarylacetoacetase. *Hum Genet* 1994c;93(6):615-9.
- Rootwelt H, Kristensen T, Berger R, Høie K, Kvittingen EA. Tyrosinemia type 1 – Complex splicing defects and a missense mutation in the fumarylacetoacetase gene. *Hum Genet* 1994d;94(3):235-9.
- Sheth JJ, Ankleshwaria CM, Pawar R, Sheth FJ. Identification of novel mutations in FAH gene and prenatal diagnosis of tyrosinemia in Indian family. *Case Rep Genet* 2012;2012:428075.
- Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type I. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA : University of Washington; 2006. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301688>.
- St-Louis M, Poudrier J, Phaneuf D, Leclerc B, Laframboise R, Tanguay RM. Two novel mutations involved in hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mol Genet* 1995;4(2):319-20.
- St-Louis M, Leclerc B, Laine J, Salo MK, Holmberg C, Tanguay RM. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mol Genet* 1994;3(1):69-72.
- Tanguay RM, Valet JP, Lescault A, Duband JL, Laberge C, Lettre F, Plante M. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). *Am J Hum Genet* 1990;47(2):308-16.

- Tardif J, Pratte A, Laberge AM. Experience of carrier couples identified through a population-based carrier screening pilot program for four founder autosomal recessive diseases in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Prenat Diagn* 2018;38(1):67-74.
- Timmers C et Grompe M. Six novel mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of patients with hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mutat* 1996;7(4):367-9.
- Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20(5):1187-91.
- Vondrackova A, Tesarova M, Magner M, Docekalova D, Chrastina P, Prochazkova D, et al. [Clinical, biochemical and molecular characteristics in 11 Czech children with tyrosinemia type I] (article en tchèque). *Cas Lek Cesk* 2010;149(9):411-6.
- Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976;88(3):434-8.
- Yang H, Rossignol F, Cyr D, Laframboise R, Wang SP, Soucy JF, et al. Mildly elevated succinylacetone and normal liver function in compound heterozygotes with pathogenic and pseudodeficient FAH alleles. *Mol Genet Metab Rep* 2018;14:55-8.
- Yang N, Han LS, Ye J, Qiu WJ, Zhang HW, Gong ZW, et al. [Analysis of clinical data and genetic mutations in three Chinese patients with tyrosinemia type I] (article en chinois). *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2012;29(6):648-52.
- Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: Twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015;57(2):281-9.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

