



RAVICTI® : une nouvelle arme thérapeutique dans la prise en charge chronique des troubles du cycle de l'urée

RAVICTI®: a new therapeutic weapon in the chronic management of urea cycle disorders

SCHMIT C.¹ et DE LAET C.²

¹Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Unité de Nutrition et Métabolisme, Département de Pédiatrie, H.U.B - Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles

RÉSUMÉ

Introduction : le cycle de l'urée est une voie de détoxification hépatique ayant pour but l'élimination rénale de l'ammoniaque, molécule neurotoxique, sous forme d'urée. Il est possible qu'une des enzymes participant à ce cycle soit déficitaire et entraîne dès lors une augmentation de l'ammoniémie. En mai 2023, un nouveau médicament dans la prise en charge chronique des troubles de l'urée, le phénylbutyrate de glycérol (GPB) (RAVICTI®) est devenu disponible et remboursable en Belgique.

Matériel et méthode : une sélection d'articles pertinents a été effectuée après avoir testé plusieurs équations de recherche.

Résultats : une non-infériorité de GPB par rapport au phénylbutyrate de sodium (NaPB) a été démontrée dans plusieurs études. Les patients préfèrent également le GPB pour son appétence, son volume peu conséquent et son mode d'administration *per os*. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux et d'ordre neurologique.

Discussion : les résultats démontrent une non-infériorité du GPB par rapport au NaPB avec un bénéfice en termes d'effets indésirables, ce qui en fait une bonne option thérapeutique. Peu d'études indépendantes de la firme ont été menées.

Conclusion : RAVICTI® est non inférieur au NaPB au niveau du contrôle métabolique des troubles du cycle de l'urée et peut être prescrit en première ligne dans la prise en charge chronique des patients adultes et pédiatriques atteints d'un trouble du cycle de l'urée. RAVICTI® présente des bénéfices en termes d'effets indésirables et de tolérance.

Rev Med Brux 2024 ; 45 : 233-238

Doi : 10.30637/2024.24-029

Mots-clés : glycérol phénylbutyrate, troubles du cycle de l'urée, phénylbutyrate de sodium

ABSTRACT

Introduction: the urea cycle is a hepatic detoxification pathway designed to eliminate ammonia, a neurotoxic molecule, from the kidneys in the form of urea. One of the enzymes involved in this cycle might be deficient, leading to an increase in ammonia levels. In May 2023, a new drug for the chronic management of urea cycle disorders, Glycerol Phenylbutyrate (GPB) (RAVICTI®), became available and reimbursable in Belgium.

Material and method: a selection of relevant articles was made after testing several search equations.

Results: non-inferiority of GPB to Sodium Phenylbutyrate (NaPB) was demonstrated in several studies. Patients also preferred GPB for its palatability, small volume and *per os* administration. The most frequently reported side effects were gastrointestinal and neurological.

Discussion: the results show that GPB is non-inferior to NaPB, with a benefit in terms of adverse effects, making it a good therapeutic option. Few independent studies have been conducted.

Conclusion: RAVICTI® is non-inferior to NaPB in the metabolic control of urea cycle disorders and can be prescribed as first-line therapy in the chronic management of adult and paediatric patients with urea cycle disorders. RAVICTI® offers benefits in terms of adverse effects and tolerability.

Rev Med Brux 2024; 45: 233-238

Doi: 10.30637/2024.24-029

Key words: glycerol phenylbutyrate, urea cycle disorders, sodium phenylbutyrate

INTRODUCTION

L'ammoniaque (NH_4^+), produit dérivé du métabolisme azoté des acides aminés, est neurotoxique à concentration plasmatique élevée¹. Deux voies métaboliques hépatiques permettent sa détoxification : la synthèse de glutamine par la glutamine synthétase (via les hépatocytes péri-veineux) et le cycle de l'urée (hépatocytes péri-portaux). Cette dernière est prépondérante. Le cycle de l'urée comprend 6 réactions enzymatiques successives, à cheval sur les compartiments cytosolique et mitochondrial qui *in fine* conduisent à l'excrétion urinaire de l'azote sous forme d'urée (figure). La déficience d'une des étapes du cycle conduira à une hyperammoniémie plus ou moins sévère selon le déficit enzymatique^{1,2}.

Les déficits du cycle de l'urée (UCD) sont des maladies héréditaires qui se transmettent selon un mode autosomique récessif (excepté pour le déficit en OTC qui est lié au chromosome X); leur incidence est estimée à une naissance sur 35.000. Elles peuvent se révéler à tout âge². Dans la majorité des UCD, l'élévation du NH_4^+ dans le système nerveux central et la cascade de perturbations qu'elle induit (par exemple, l'élévation de la glutamine) sont responsables du tableau clinique observé. Les symptômes peuvent être aigus ou chroniques (tableau). Les décompensations métaboliques sont précipitées par le catabolisme quelle qu'en soit la cause ou une consommation excessive de protéines (tableau). Une encéphalopathie hyperammoniacale peut compliquer la présentation aiguë dont l'évolution

se fera soit vers la régression spontanée ou vers un coma irréversible et un décès du patient par œdème cérébral¹. En cas de résolution de la crise, le patient peut garder des séquelles neurologiques – parfois définitives – d'ordre cognitif malgré une rééducation adéquate et présenter des troubles du développement neuromoteur s'il s'agit d'un enfant².

Le diagnostic d'UCD est orienté par les analyses plasmatique et urinaire des acides aminés, des acides organiques et de l'acide orotique. Il sera confirmé par l'analyse des gènes concernés et, si nécessaire, par une mesure de l'activité enzymatique³.

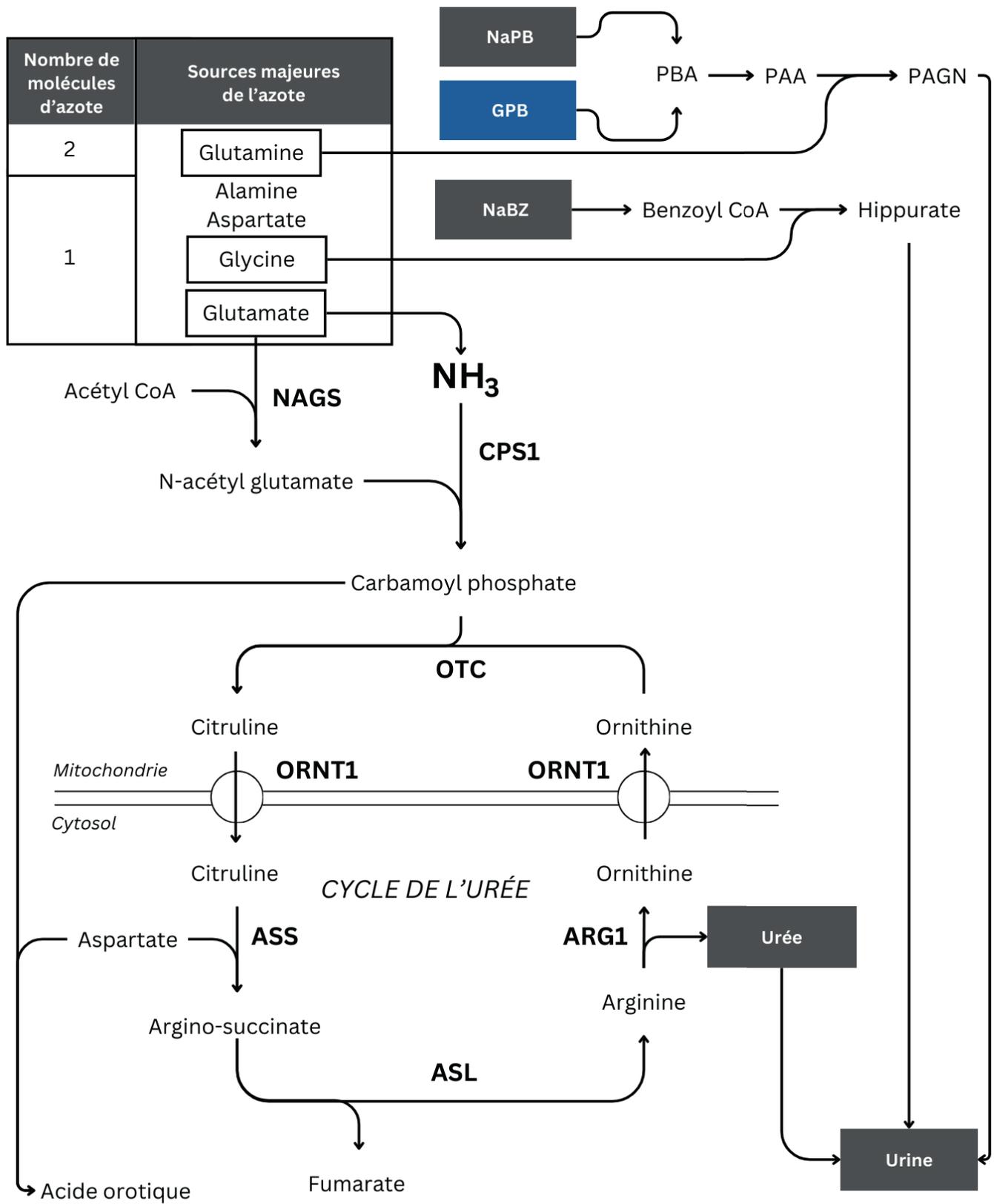
Le but du traitement est de maintenir sous contrôle les concentrations plasmatiques de NH_4^+ ($< 80 \mu\text{mol/l}$) et de glutamine ($< 1.000 \mu\text{mol/l}$) et de prévenir les situations de décompensation métabolique tout en offrant la meilleure qualité de vie possible. En outre, quand il s'agit d'un patient pédiatrique, il doit permettre d'avoir une croissance et un développement normaux³. La stratégie thérapeutique, tant en phase aiguë que chronique, repose sur la réduction des apports en protéines alimentaires associée à la prise de molécules favorisant une excrétion alternative d'azote (« scavengers » : benzoate de sodium (NaBZ) et/ou de phénylbutyrate de sodium (NaPB), voir figure) et au remplacement de nutriments déficitaires (arginine et citrulline notamment). La transplantation hépatique peut être une option dans les situations les plus critiques³.

Tableau

Présentation clinique des UCD.

Présentation aiguë	Présentation chronique
Altération du niveau de conscience Encéphalopathie aiguë Convulsions Vomissements et perte progressive de l'appétit Épisodes de pseudo-AVC Insuffisance hépatique Défaillance multiorganique Psychose du post-partum Chez le nouveau-né : <ul style="list-style-type: none"> • Tableau pseudo-septicémique • Détresse respiratoire, hyperventilation 	Confusion, léthargie, étourdissements Aversion pour les protéines Céphalées, tremblements, ataxie, dysarthrie, astérixis Retard de croissance Troubles de l'apprentissage, retard du neurodéveloppement Chorée Cécité corticale prolongée Douleurs abdominales, vomissements Hépatomégalie Hyperactivité, altération de l'humeur, altération du comportement, agressivité Chez le nouveau-né : cheveux fragiles
Facteurs favorisant des crises hyperammonémiques des UCD	
Fièvre, infections Vomissements, diarrhée Hémorragie interne ou gastro-intestinale Manque d'apport nutritionnel Catabolisme et involution de l'utérus dans la période post-partum Chimiothérapies, fortes doses de glucocorticoïdes Exercices physiques intenses ou prolongés Apport excessif en protéines Médicaments : essentiellement le valproate et la L-asparaginase/péraspargase (le topiramate, la carbamazépine, la phéno-barbitone, la phénytoïne, la primions, le furosemide, l'hydrochlorothiazide et les salicylés ont également été associés à des décompensations hyperammonémiques).	

UCD = déficits du cycle de l'urée.



ARG1 : arginase-1 ; ASL : arginosuccinate lyase ; ASS : arginosuccinate synthétase ; CPS1 : carbamyl phosphate synthétase 1 ; GPB : phénylbutyrate de glycérol ; NaBZ : benzoate de sodium ; NAGS : N-acétylglutamate synthétase ; NaPB : phénylbutyrate de glycérol ; NH₃ : Ammoniac ; ONRT1 : antiport ornithine-citrulline mitochondrial ; OTC : ornithine transcarbamylase ; PAA : acide phénylacétique ; PAGN : phénylacétylglutamine ; PBA : acide phénylbutyrique.

Le NaBZ a été le premier médicament utilisé dans le traitement des UCD. Depuis 1999, le NaPB est une alternative thérapeutique. Il peut théoriquement piéger deux fois plus d'azote que le NaBZ; son remboursement n'est toutefois pas autorisé en Belgique. La prise en charge chronique des UCD est lourde. Parmi les difficultés que l'on peut rencontrer, les effets indésirables des « scavengers » sont responsables de non-adhésion au traitement : nausées et vomissements, fatigue, céphalées, menstruations irrégulières^{4,5}.

Une nouvelle molécule a été développée il y a peu, le Phénylbutyrate de Glycérol (GPB), commercialisée sous le nom de RAVICTI®. Ce dernier a été accepté par la *Food and Drug Administration* et la *European Medicines Agency* respectivement en 2013 et en 2015. RAVICTI® est désormais remboursable en Belgique depuis le 1^{er} mai 2023. Cette nouvelle arme thérapeutique ouvre des perspectives et pourrait améliorer le niveau de compliance ainsi que les résultats chez les patients dans la prise en charge au long cours des UCD, toujours en association avec les autres lignes directrices de prise en charge. Il s'agit d'un liquide oral limpide sans odeur ni goût contenant 1,1 g/ml de GPB dont l'administration *per os* doit se faire pendant les repas. Sous l'action des lipases pancréatiques, le GPB libère 3 molécules de phénylbutyrate, lequel sera transformé par la bêta-oxydation mitochondriale en acide phénylacétique (PAA), la forme active du médicament. Le PAA se conjugue ensuite à la glutamine, ce qui permet une élimination rénale de phénylacétylglutamine (figure)⁶. Cet article fait le point sur les données de littérature quant à l'apport du GPB dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un UCD.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Une sélection d'articles a été effectuée après une recherche bibliographique via les moteurs de recherche PubMed et Google Scholar. Plusieurs équations de recherche ont été appliquées avec les mots-clés suivants : urea cycle disorders, urea cycle disorders management/challenges, RAVICTI®, glycerol phenylbutyrate, sodium benzoate/phenylbutyrate et outcomes. Ceci a été complété par une recherche manuelle.

RÉSULTATS

La littérature comparant l'efficacité des « scavengers » par rapport au GPB est peu abondante. Les études publiées ont pour leur grande majorité été supportées par la firme Horizon Pharma, commercialisant le GPB. Les articles étudiant un potentiel bénéfique en termes d'efficacité (notamment en termes de contrôle de l'ammoniémie et des taux plasmatiques de glutamine) et de tolérance ont démontré un profil pharmacocinétique et un contrôle de la maladie favorable à court et moyen terme avec l'administration de GPB par rapport à celle de NaPB.

Une première étude, HPN-100-006, a comparé le NaPB au GPB chez 44 adultes. Les patients ont été

randomisés dans deux bras de traitement : le premier a reçu pendant 14 jours une association de NaPB et d'un placebo de GPB puis pendant les 14 jours suivants un placebo de NaPB en addition de GPB; le deuxième bras a reçu ces mêmes combinaisons mais dans l'ordre inverse. L'étude a montré une non-infériorité du GPB par rapport au NaPB dans l'efficacité du contrôle de NH_4^+ . Dans chaque bras, la glutamine plasmatique était inférieure pendant le traitement par GPB de manière significative (766,2 versus 805,5 $\mu\text{mol/L}$). Plus d'effets secondaires ont été rapportés avec le GPB en comparaison avec le NaPB (61,4% versus 51,1%) et étaient majoritairement d'ordre gastro-intestinal. Un seul patient recevant du NaPB a présenté une crise d'hyperammoniémie pour non-observance du traitement^{6,7}.

En 2013, Diaz *et al.* ont analysé 4 études similaires (design, doses reçues, populations adultes et pédiatriques). Chaque étude a montré une non-infériorité du GPB par rapport au NaPB avec des valeurs de NH_4^+ inférieures pendant le traitement par GPB. Après avoir agrégé les résultats des 4 protocoles pour en augmenter la sensibilité et la puissance statistique, la différence était significative ($p < 0,05$). Le contrôle du taux de NH_4^+ était meilleur pendant les périodes critiques que sont les fins de journées et les nuits. L'analyse agrégée post-hoc des taux plasmatiques de glutamine a également indiqué un taux significativement inférieur lors du traitement par GPB⁷.

L'étude non randomisée HPN-100-012, réalisée chez 15 enfants âgés de 29 jours à 6 ans, a également démontré une non-infériorité du GPB par rapport au NaPB. Onze des 15 patients rapportaient au moins un effet indésirable tel que l'odeur corporelle ou des symptômes digestifs avec un traitement par NaPB. Après une transition vers le GPB, 9 de ces 11 patients ont vu une amélioration rapide des symptômes. Les patients ayant participé à l'étude ont également bénéficié d'une évaluation neuropsychologique après 12 mois de traitement par GPB; dans tous les domaines investigués par le test BRIEF, une amélioration significative a été observée (*behavioral regulation index, metacognition index et global executive scale*)⁷.

Longo *et al.* ont étudié l'efficacité et la tolérance du GPB chez 16 patients âgés de moins de 2 mois. Treize d'entre eux, déjà sous NaPB ou NaBZ, ont été transférés au traitement par GPB en 1 à 4 jours. La transition s'est bien passée comme l'attestent les taux moyens de NH_4^+ , 94,3 $\mu\text{mol/L}$ au taux de base et de 50,4 $\mu\text{mol/L}$ à la fin de la transition. Tous les patients ont été traités par la suite pendant une période de minimum 6 mois et maximum 2 ans. Aucun patient n'a fait de crise hyperammoniacale pendant la période de transition mais 5 en ont fait pendant la période d'extension. Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable : un reflux gastro-intestinal, des vomissements, une hyperammoniémie et un érythème fessier (37,5%)⁷.

L'étude de Martin-Hernandez *et al.*, menée auprès de 48 patients pédiatriques, a également évalué les risques de la transition de NaPB ou NaBZ vers le GPB. Après le premier suivi de deux mois en moyenne, les

résultats allaient dans le même sens que ceux précédemment cités avec une réduction statistiquement significative de l'ammoniémie et du taux de glutamine plasmatique. Après un suivi d'un an, la maladie était plus stable sur le plan métabolique avec le maintien des valeurs plasmatiques de NH_4^+ et de glutamine dans les normes, ce qui a eu pour conséquence une diminution des crises d'hyperammoniémie (de 0,3 à moins de 0,1 crise/patient/année)⁸.

Yeo *et al.* ont montré des résultats similaires. Les auteurs rapportent également que les patients et leurs familles préfèrent le GPB au NaPB et NaBZ pour son volume moindre, sa meilleure appétence ainsi que son mode d'administration simple⁵.

Nagamani *et al.* rapportent une diminution de la prévalence des effets indésirables du GPB après 3 mois de traitement (69% versus 46%). Par ailleurs, le nombre d'effets secondaires par patient décroît avec le temps (2,5 versus 1,1 à 3 mois)⁴. Diaz *et al.* confirment les résultats précédents dans une étude menée dans 17 centres spécialisés aux Etats-Unis et au Canada et expliquent qu'après une extension du suivi (en moyenne 1,85 ans) de 88 patients adultes et pédiatriques, les effets indésirables rapportés et liés, pour chaque patient, au traitement par GPB étaient les mêmes que ceux apparus avant 12 mois. Aucun effet n'a vu sa prévalence augmenter ou nécessiter une nouvelle mesure de sécurité et de précaution. L'étude rapporte également que le NH_4^+ était stable chez tous les patients pendant leur suivi ($< 35 \mu\text{mol/ml}$)⁹.

Il semblerait que la pharmacocinétique du GPB soit également plus favorable que celle du NaPB^{3,10}. Dans l'étude de Smith *et al.*, il est démontré que l'utilisation du GPB au lieu du NaPB chez les jeunes enfants est associée à moins de symptôme et à des taux de NH_4^+ inférieurs. Cela est probablement dû au fait que l'absorption du phénylbutyrate est plus lente quand il est administré sous forme orale de GPB que de NaPB. En effet, le GPB est une courte chaîne de triglycéride nécessitant une digestion par les lipases pancréatiques alors que ce n'est pas le cas du NaPB, un sel¹⁰.

DISCUSSION

Le traitement des UCD est lourd et altère grandement la qualité de vie des patients. Les nombreux effets indésirables du NaBZ et du NaPB y contribuent : odeur corporelle, symptômes digestifs, céphalées, asthénie et irritabilité³. Ils sont, par ailleurs, sources d'un apport non négligeable de sodium, ce qui peut poser des difficultés particulièrement chez le jeune enfant. L'utilisation du GPB permet d'éviter cette surcharge sodée.

Les « scavengers » sont nécessaires au contrôle de NH_4^+ et par conséquent indispensables dans la prise en charge tant en aigu qu'en chronique. Selon la notice du RAVICTI® – tout comme dans celle de l'Ammonaps® (NaPB) – il n'est pas recommandé d'utiliser le GPB dans le traitement de l'hyperammoniémie aiguë. Il est effectivement à craindre qu'en situation de décompensation métabolique, la bêta-oxydation hépatique dysfonctionne et rende ainsi la transfor-

mation du phénylbutyrate en sa forme active moins efficace. Néanmoins, les recommandations européennes de prise en charge des UCD citent le phénylbutyrate dans le traitement aigu des patients. Cette publication est un consensus obtenu auprès d'un grand nombre d'experts européens, cliniciens et scientifiques, dans le domaine et fait référence³. Le PAA, forme active, est disponible sous forme intraveineuse et peut être administrée en période aiguë ; ce médicament n'est pas remboursé en Belgique à l'heure actuelle. L'utilisation du GPB doit se faire également avec précaution en cas d'insuffisance pancréatique ou de malabsorption intestinale^{6,7}.

Chaque étude citée ci-dessus a démontré une non-infériorité du GPB sur le NaPB tant au niveau des symptômes de la maladie que du maintien de l'équilibre métabolique^{3,5-8}. Les cohortes étudiées sont dans la majorité des études de petite taille. A posologie recommandée de GPB, la majorité des patients obtiennent des concentrations plasmatiques satisfaisantes de PAA. D'autre part, la pharmacocinétique du GPB semble plus favorable que celle du NaPB. L'étude de Diaz *et al.* rapporte également un moindre nombre de décompensations métaboliques avec le traitement par GPB⁹. Les meilleures évaluations obtenues aux tests neuropsychologiques après 12 mois de traitement par GPB chez les enfants vont également dans le sens d'une meilleure stabilité métabolique⁷. En effet, tant des taux de NH_4^+ chroniquement supra normaux que les épisodes d'hyperammoniémie aiguë sont délétères pour le cerveau et péjorent le pronostic neurologique des patients. Il est à noter qu'il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude comparant les traitements par GPB et NaBZ, cette dernière étant la seule molécule remboursée dans la prise en charge des UCD en Belgique jusqu'à mai 2023.

Aucune n'étude n'a rapporté de nouvel effet indésirable significatif avec l'introduction du GPB. Les études de Nagamani et Diaz ont même mis en évidence une diminution des effets indésirables après 3 mois de traitement de GPB en termes de prévalence, de nombre d'effet par patient ainsi qu'une stabilité des effets dans le temps^{4,9}. Les patients et leurs familles préfèrent également le GPB pour son mode d'administration et son volume moindre⁵. De ce fait, l'introduction de GPB dans le traitement au long cours des UCD permet d'améliorer l'adhésion au traitement et par conséquent le contrôle de la maladie.

Si ces premiers résultats sont très encourageants, il faut toutefois se montrer prudent. Les études publiées à ce jour sont encore peu nombreuses. En outre, hormis celles menées par Martin-Hernandez et Yeo, il n'existe dans la littérature que très peu d'études ayant été conduites indépendamment de la firme qui a développé RAVICTI® (Horizon Pharma).

Notons qu'aucune étude n'a, à notre connaissance, fait l'objet d'une évaluation de la tolérance à plus long terme. De futures études de suivi à long terme sont indispensables pour évaluer l'efficacité du GPB et sa place dans le traitement des UCD. Des questions qui concernaient l'utilisation du NaPB se posent également pour le GPB. Le phénylbutyrate est un inhi-

biteur de la 1.2 désacétylase des histones; quel est son impact à long terme pour les patients? Le NaPB peut engendrer une déplétion des acides aminés ramifiés, provoquant un catabolisme (avec risque de

crise d'hyperammoniémie); qu'en est-il du GPB? L'excrétion urinaire de phénylacétylglutamine augmente la kaliurie en administration chronique; qu'en est-il avec le GPB?³

CONCLUSION

Jusqu'à peu, seuls le NaBZ et le NaPB pouvaient être utilisés comme « scavengers » dans la prise en charge chronique des troubles du cycle de l'urée. En Belgique, le remboursement du GPB depuis mai 2023 en fait une option thérapeutique de par sa non-infériorité en termes de contrôle de la maladie par rapport aux molécules déjà disponibles.

L'usage de RAVICTI® est préféré par les patients pour son appétence, son mode d'administration et son volume moindre que le NaPB. RAVICTI® présente par ailleurs l'avantage d'être associé à une prévalence moindre d'effets indésirables et est plus facile à supporter pour les patients.

RAVICTI® est donc une option valide de traitement de première ligne dans la prise en charge chronique des patients adultes et pédiatriques atteints d'un UCD.

Toutefois des études indépendantes et menées à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de cette molécule et ces effets indésirables éventuels.

Conflits d'intérêt : néant.



BIBLIOGRAPHIE

1. Maillot F, Blasco H, Lioger B, Bigot A, Douillard C. Diagnostic et traitement des déficits du cycle de l'urée à l'âge adulte [Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in adult patients]. *Rev Med Interne*. 2016;37(10):680-4.
2. Panloui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1922-4.
3. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, *et al*. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J of Inher Metab Dis*. 2019;42(6):1192-230.
4. Nagamani SCS, Diaz GA, Rhead W, Berry SA, Le Mons C, Lichter-Konecki U, *et al*. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. *Mol Genet Metab*. 2015;116(12):2934.
5. Yeo M, Rehsi P, Dorman M, Grunewald S, Baruteau J, Chakrapani A, *et al*. Clinical experience with glycerol phenylbutyrate in 20 patients with urea cycle disorders at a UK paediatric centre. *JIMD Reports*. 2023;64(5):31726.
6. RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/RAVICTI-epar-product-information_en.pdf (consulté le 22 décembre 2023).
7. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence : phénylbutyrate de glycérol. France : Haute autorité de la Santé; 16 mai 2018. Avis No. : 2.
8. Martín-Hernández E, Quijada-Fraile P, Correcher P, Meavilla S, Sánchez-Pintos P, de Las Heras Montero J, *et al*. Switching to Glycerol Phenylbutyrate in 48 Patients with Urea Cycle Disorders: Clinical Experience in Spain. *J Clin Med*. 2022;11(17):5045.
9. Diaz GA, Schulze A, Longo N, Rhead W, Feigenbaum A, Wong D, *et al*. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab*. 2019;127(4):336-45.
10. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, *et al*. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr*. 2013;162(6):1228-34, 1234.e1.

Travail reçu le 14 mars 2024; accepté dans sa version définitive le 15 mars 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. SCHMIT
Avenue de Haveskercke, 28 - 1190 Bruxelles
E-mail : cyril.schmit@ulb.be