



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 099/16

# LA TYROSINEMIE TYPE I (à propos de 12 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/05/2016

PAR

Mr. GHARNATI KARIM

Né le 01 Décembre 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tyrosinémie Type I - fumaryl acétoacétate hydrolase  
Insuffisance hépatocellulaire - Nitisinone

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA .....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA .....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

# PLAN

INTRODUCTION .....	5
HISTORIQUE .....	7
MATERIEL ET METHODE.....	9
1-Etude .....	10
2-Observations.....	11
RESULTATS .....	37
DISCUSSION .....	39
I.GENETIQUE .....	40
II.RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	45
1-Métabolisme de la Tyrosine .....	45
2-Effet de la Tyrosine sur l'organisme.....	46
3-Intérêt du Fumaryl acétoacétate hydrolase (FAH .....	47
4-Conséquences métaboliques .....	48
a- L'hypertyrosinémie .....	49
b- L'hyperméthioninémie .....	49
c- L'hypertyrosylurie .....	49
d- Présence de l'inhibiteur (succinyl acétone) .....	50
e- Syndrome de tubulopathie complexe .....	51
f- Autres perturbations .....	52
III.ANATOMOPATHOLOGIE .....	53
1- Examen Macroscopique.....	53
a-Foie .....	53
b-Reins .....	53

---

2- Examen Microscopique .....	54
a-Foie .....	54
b-Reins .....	54
IV. EPIDEMIOLOGIE .....	56
V. DIAGNOSTIC POSITIF .....	58
A-Signes cliniques .....	59
1-Signes cardinaux .....	59
2-Autres signes .....	60
B-Signes biologiques .....	63
1-Moyens .....	63
2-Résultats .....	64
C- Signes radiologiques .....	66
D-Formes cliniques .....	66
a-Forme aiguë .....	66
b-Forme chronique .....	67
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	68
VII. TRAITEMENT .....	72
A-Régime Alimentaire .....	72
1-Intérêt du régime .....	72
2-Principes du régime : .....	72
3-Composition du régime .....	74
4-Principe du système de part .....	75
5-Résultats du régime .....	77
6-Conduite du régime .....	79
B-Traitement Symptomatique .....	81

C-Traitement par NTBC (2 Nitro-4-Trifluoromethyl-benzoyl) 1,3 cyclohexamédione .....	82
D-Transplantation hépatique .....	84
VIII.EVOLUTION .....	86
IX.DEPISTAGE .....	92
CONCLUSION .....	94
RESUME .....	96
BIBLIOGRAPHIE .....	100

## LISTE DES ABREVIATIONS

A.F.P	: Alpha foeto protéine.
F.A.A	: Fumaryl acétoacétate.
F.A.H	: Fumaryl acétoacétate.
I.H.C	: Insuffisance hépatocellulaire.
M.A.A	: Maléyl acétoacétate.
M.H.M	: Maladie héréditaire métabolique.
MET	: Méthionine.
N.T.B.C	: 2 Nitro-4-Trifluoromethyl-benzoyl 1,3 cyclohexamédione.
PHE	: phénylalanine.
S.A	: succinyl acétone.
T.H.T 1	: Tyrosinémie héréditaire Type I.
TYR	: Tyrosine.

---

# INTRODUCTION

---

La Tyrosinémie héréditaire type 1 (T.H.T.1) ou Tyrosinose héréditaire ou Tyrosinose congénitale ou encore Tyrosinémie hépatorénale est une maladie métabolique due à un défaut de dégradation des acides aminés (la Tyrosine) responsable d'une atteinte hépatorénale.

Il s'agit d'une affection métabolique héréditaire rare, à transmission autosomique récessive.[1]

Sa fréquence est beaucoup plus élevée dans la région canadienne du Saguenay Lac Saint-Jean où a été mis en place un dépistage néonatal.[1]

Cette affection de l'enfant est caractérisée par une hépathopathie, une tubulopathie complexe, un rachitisme hypophosphatémique sévère et parfois une atteinte pancréatique. L'évolution peut être fatale en absence de traitement.

On distingue 2 formes évolutives :

- des formes aiguës à début précoce dans les 1ers mois de la vie, où on décrit l'insuffisance hépatique grave avec ictère, œdème, ascite et l'hémorragie associée à une atteinte du tubule rénal (tubulopathie).
- des formes chroniques à révélation plus tardive, où les conséquences sont moins dramatiques. Les principaux signes sont : cirrhose, tubulopathie (responsable d'un rachitisme hypophosphatémique, d'un retard de croissance).

On admet actuellement que la maladie est due au défaut d'activité de la fumaryl acétoacétate hydrolase (dernière enzyme de la voie métabolique de la tyrosine). Il existe par ailleurs un déficit partiel de l'activité de la para-hydroxy-phényl pyruvate oxydase qui serait différent d'un malade à l'autre et d'autres déficits enzymatiques qui pourraient relever d'inhibitions secondaires.[2]

A travers 12 observations colligées au service de pédiatrie au CHU Hassan 2 de Fès, nous voudrions faire une mise au point sur cette affection en insistant sur l'intérêt d'un diagnostic précoce et les possibilités thérapeutiques.

---

# HISTORIQUE

---

Chez un adulte qui souffrait d'une myasthénie, en 1927, MEDES découvrit dans les urines une substance réductrice qu'elle identifia : il s'agissait de l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique (Acide P.H.P.P) : acide alpha cétonique de la tyrosine.

Dans un travail ultérieur datant de 1932, G.MEDES baptisa cette nouvelle erreur du métabolisme de la tyrosine : Tyrosinose.

La rareté de cette anomalie devait être affirmée par une étude de Blatherwick en 1934 portant sur 26000 examens d'urines par les réactions Benedict et au molybdate d'ammonium, un seul échantillon d'urines fut positif vis-à-vis de ces 2 tests. Blatherwick concluait sa courte note en affirmant que la Tyrosinose devait être beaucoup plus rare que l'alcaptonurie.

En 1956, BABER rapporte le cas d'un nourrisson de 9 mois qu'elle a pu suivre jusqu'à son décès à l'âge de 2 ans et dont le tableau clinique évoque une cirrhose congénitale avec tubulopathie voisine du syndrome de Fanconi.

SAKAI et Coll. En 1957 et 1959 rapportent la première observation incontestable avec une étude enzymologique hépatique de la tyrosine transaminase qui était normale et l'oxydase para-hydroxy-phényl pyruvique qui était notablement abaissée.

Chez cet enfant, le tableau clinique associait une cirrhose et un rachitisme hypophosphatémique, l'évolution était fatale à l'âge de 5 ans suite à un coma hépatique avec hématuries. L'autopsie révéla l'existence d'un hépatome malin.[3]

Une vingtaine d'observations comparables ont été publiées depuis. Ainsi a été isolée une nouvelle entité, appelée Tyrosinose congénitale ou Tyrosinémie, à laquelle on peut rattacher des observations plus anciennes et dont il est difficile de préciser les rapports avec la Tyrosinose de MEDES.

Les travaux de LINDBLAD et coll. en 1977 [4] de FALLSTROM et coll. en 1979 [5] et de KVITTINGEN et coll. en 1981 [6] rapportent que la T.H.T 1 résulte d'un déficit génétique en Fumaryl Acétoacétate Hydrolase (FAH) enzyme distale du métabolisme de la tyrosine.

---

# MATERIEL ET METHODE

---

## 1-Etude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 12 cas au sein du service de pédiatrie du CHU HASSAN II Fès sur une période s'étalant sur 5 années du Janvier 2010 au Décembre 2015.

Sur les observations, on précise les motifs d'admission, les modes de révélation, les principaux antécédents personnels et familiaux, les différentes investigations réalisées, l'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.

Parmi nos principaux objectifs, c'est de mieux comprendre la maladie sur le plan clinique, génétique, biologique, radiologique et sa prise en charge.

## 2-Observations :

### v Observation n°1 :

ALAE est un nourrisson admise à l'âge de 2 mois pour prise en charge d'un ictère cutanéomuqueux associé à une distension abdominale. Elle est née d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré.

La grossesse était suivie au centre de santé menée à terme avec un accouchement par voie basse à domicile. Le poids de naissance était à 3200g.

Elle a été mise sous allaitement maternel exclusif.

Elle n'a pas d'antécédent familial particulier.

Son histoire clinique remonte à deux semaines avant son admission, par l'installation d'une distension abdominale augmentant progressivement de volume associée à un ictère cutanéomuqueux évoluant dans un contexte fébrile.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec un ictère cutanéomuqueux. L'examen abdominal trouve une hépatomégalie à cinq travers de doigt avec une ascite de faible abondance. La bandelette urinaire objective une glycosurie positive. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

C'est un tableau d'ictère néonatal compliqué d'une hépatomégalie et d'une atteinte rénale. Nous avons réalisé les examens suivants :

\*Numération formule sanguine : Hémoglobine à 9.4 g/dl      VGM à 87.9 fl.  
CCMH à 34.1g/dl      Plaquettes à 112000      Globules  
blancs à 13000 (Polynucléaires à 3620 et lymphocytes à 8110)

- Bilan hépatique: GOT à 94 UI/L    GPT à 35 UI/L    GGT à 56UI/L
- PAL à 1957 UI/L bilirubine Directe à 19mg/l et Bilirubine Totale à 54mg/l.,
- TP bas à 24% TCA allongé 69/35.
- Protides à 40 g/l et Albumine à 23 g/l.

- LDH 238 U/L
- Dosage de l'alpha fœto-protéine supérieur à 3000ng/ml.
- Sérologies TORCH : négatives.
- Fonction rénale correcte.
- Ionogramme urinaire : protéinurie et glycosurie positives.

L'échographie abdominale a objectivé un foie dysmorphique, une splénomégalie homogène avec une ascite de grande abondance. Les reins sont discrètement hyperéchogènes.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à une atteinte rénale (Tubulopathie proximale) avec une hémolyse faisant évoquer en premier une origine métabolique. Un complément d'examen est réalisé dans ce sens : dosage de succinyl acétone dans les urines et chromatographie des acides aminés plasmatique revenant en faveur d'une Tyrosinémie Type I.

La patiente a été mise sous régime hypoprotidique avec ORFADIN (NTBC). Elle a bénéficié également d'une supplémentation en vitamine K et une transfusion de plasma frais congelé.

L'évolution a été marquée après 4 mois par le développement d'un retard staturo-pondéral avec des tâches purpuriques. Par ailleurs, la patiente a été hospitalisée au service de pédiatrie pour la 2<sup>ème</sup> fois après 2 ans d'évolution pour la même symptomatologie. La patiente est décédée à l'âge de 2 ans suite à un syndrome hémorragique foudroyant.

**v** Observation n° 2 :

Abdelhadi est un nourrisson admis au service à l'âge de 2 mois pour prise en charge d'un ictère cutanéomuqueux avec rectorragie de moyenne abondance. C'est un nourrisson né d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré, sans antécédent familial particulier.

La grossesse était surveillée au centre de santé de déroulement apparemment normal suivie d'un accouchement par voie basse.

Il a été mis sous allaitement maternel exclusif.

Son histoire clinique remonte à une semaine après sa naissance par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux d'aggravation progressive compliqué par la suite par des rectorragies de moyenne abondance motivant la famille à consulter au service de pédiatrie pour prise en charge.

L'examen clinique trouve un nourrisson conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. L'examen cutanéomuqueux montre la présence d'un ictère avec des tâches purpuriques étendues sur tout le corps. L'examen abdominal trouve un abdomen distendu et une splénomégalie à cinq travers de doigt. La bandelette urinaire objective une glycosurie positive.

C'est un tableau d'ictère néonatal compliqué d'hépatosplénomégalie et un syndrome hémorragique. Nous avons réalisé le bilan biologique suivant :

- Numération formule sanguine : hémoglobine à 7 g/dl VGM 79,5fl  
CCMH 36g/dl globules blancs à 14000 Plaquettes à 83 000.
- LDH à 860 UI/l et haptoglobine à 0.08 g/l
- Bilan hépatique : -GOT 213 U/L GPT 83 U/L GGT 38
  - bilirubine totale 330mg/l bilirubine direct 150 mg/l
  - PAL : 315UI/l.
- \*TP bas à 41 % et TCA allongé à 83/33.

- Albumine à 25 g/l et protides à 35 g/l.
- Alpha fœto protéine >3000ng /l.
- Sérologies TORCH négatives.
- Test de coombs : négatif.
- ECBU : infection urinaire a E. coli.
- Un ionogramme urinaire a été réalisé après stérilisation des urines objectivant une protéinurie positive.

L'échographie abdominale a objectivé une hépatomégalie discrète avec une splénomégalie homogène.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à une atteinte rénale faisant évoquer une origine métabolique et plus spécifiquement une Tyrosinémie Type I. Un complément d'examen a été réalisé dans ce sens : La chromatographie des acides aminés revenant positive. (Augmentation de la tyrosine 366 µmol/l).

Le patient est mis au cours de son hospitalisation sous vitamine K, perfusion de plasma frais congelé et de culot globulaire, un laxatif et une bi-antibiothérapie à base de C3G+aminoside (infection urinaire associée).

L'évolution a été fatale suite à un syndrome hémorragique foudroyant.

**v** Observation n° 3 :

Hanae est un nourrisson admise à l'âge de 10 mois pour prise en charge d'une pâleur cutané-muqueuse avec une distension abdominale. Elle est née d'un mariage de consanguinité lointaine.

La grossesse était surveillée au centre de santé de déroulement apparemment normal suivie d'un accouchement par voie basse.

Elle a été mise sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Elle n'a aucun antécédent familial particulier.

Son histoire clinique remonte à 2 mois avant son admission par l'installation d'une distension abdominale d'aggravation progressive associée à une pâleur cutané-muqueuse motivant la famille de la patiente à consulter chez nous pour complément de prise en charge.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Elle pèse 5kg600 (-3DS) et mesure 59 cm (-3DS). L'examen cutané-muqueux objective un subictère conjonctival. L'examen abdominal montre un abdomen distendu avec une ascite de faible abondance sans hépto-splénomégalie. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

C'est un tableau d'un retard staturo-pondéral associé à un syndrome anémique et une distension abdominale. Nous avons réalisé les examens suivants :

- Numération formule sanguine : Hémoglobine à 6,8g/dl VGM 53 fl.  
CCMH 21 g/dl

Globules blancs à 13000 (polynucléaires à 7000) plaquettes à 210000.

- Bilan hépatique : GOT 35 UI/L GPT 45 UI/L PAL 250 UI/L GGT 150 UI/L

Bilirubine totale à 53 mg/l et bilirubine directe à 30 mg/l.

- TP à 50 %.
- Protides à 70 g/l et albumine à 35 g/l.
- alpha foeto-protéine >3000ng /l.
- Fer sérique à 0,2 et ferritine à 10µg/l.
- fonction rénale correcte.
- Ionogramme urinaire : protéinurie positive sans glycosurie.

L'échographie abdominale a objectivé un foie de taille et de structure normale avec une ascite de faible abondance.

Ce bilan biologique a révélé une atteinte hépatique associée à une atteinte rénale tubulaire probable avec un syndrome anémique faisant évoquer en premier une origine métabolique. Un complément d'examen a été réalisé dans ce sens : la chromatographie des acides aminés revenant en faveur d'une Tyrosinémie Type I (une augmentation de la tyrosine à 513 mmol/l).

La patiente a été mise au cours de son hospitalisation sous vitamine K, perfusion de plasma frais congelé avec culot globulaire et un laxatif.

L'évolution a été marquée après 6mois par l'aggravation du retard staturo-pondérale avec l'apparition des tâches purpuriques. L'examen abdominal objective l'apparition d'une Hépatomégalie avec une flèche hépatique à 15 cm. Vue l'aggravation du tableau clinique, la patiente a été mise sous ORFADIN (NTBC).

**v** Observation n° 4 :

ZHOR est un nourrisson admise à l'âge de 8 mois pour prise en charge d'une distension abdominale avec un syndrome hémorragique fait d'épistaxis. C'est un nourrisson née d'un mariage consanguin de 1er degré.

La Grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme avec un accouchement par voie basse.

Elle a été mise sous allaitement maternel exclusif jusqu'à 6mois, l'âge de la diversification.

Elle n'a pas d'antécédent familial particulier.

Son histoire clinique remonte à l'âge de 6 mois par l'augmentation progressive du volume abdominal, compliquée une semaine avant son admission par l'apparition d'un syndrome hémorragique fait d'épistaxis de faible abondance évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

A l'examen, la patiente est consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, avec un subictère conjonctival et une pâleur cutanéomuqueuse. Elle pèse six kilos (-1,5 DS) et mesure 60 cm (-2DS). L'examen abdominal trouve une splénomégalie à deux travers de doigt et une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 11 cm. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

C'est un tableau d'un retard staturo-pondéral associé à une hépatosplénomégalie et un syndrome anémique. Nous avons réalisé les examens suivant :

- \*Numération formule sanguine : hémoglobine à 6,8 g/dl VGM 70 fl.  
CCMH 25 d /dl Plaquettes à 50000 Globules blancs à 1100  
(polynucléaires à 6500).
- \*Bilan hépatique: GOT 150 UI/L GPT 140 UI/L GGT 200 UI/L  
PAL 1180 UI/L bilirubine totale à 35 mg/l et bilirubine directe à 25 mg/l.

- \*TP à 65 % TCA allongé 54/30.
- \*Protides à 60 g/l et Albumine à 30 g/l.
- \*Alpha foeto-protéines très élevé à 40000.
- \*LDH 418 UI/L haptoglobine à 0,2 g/l.
- \*Sérologies virales : négatives.
- \*fonction rénale correcte avec ECBU négative.
- \*Ionogramme urinaire : protéinurie et glycosurie positive.

L'échographie abdominale montre une hépato-splénomégalie homogène avec des reins augmentés de taille dédifférenciés.

La patiente a bénéficié également d'une fibroscopie montrant des varices œsophagiennes débutantes.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à une atteinte rénale proximale et une bicytopénie faisant évoquer en premier une origine métabolique. Un complément d'examen a été réalisé dans ce sens : la chromatographie des acides aminés revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

La patiente a été mise sous régime alimentaire avec supplémentation en vitamine K.

**v** Observation n° 5 :

Douae est un nourrisson admise à l'âge de 18 mois pour prise en charge d'une distension abdominale. C'est la cadette d'une fratrie de sept enfants nés d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré.

La grossesse était bien suivie, menée à terme avec un accouchement par voie basse non médicalisé. Le poids de naissance était à trois kilos.

Elle a été mise sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 4 mois, l'âge de la diversification.

Elle a comme antécédent familial quatre décès dans la fratrie : le 1<sup>er</sup> à l'âge de 3 ans suite à un syndrome œdémateux ascitique sur une cardiopathie non documentée, des jumelles décédées à leur première semaine de vie dans un contexte non précis et une sœur à l'âge de 3 ans suite à la même symptomatologie.

Son histoire clinique remonte à six mois avant son admission par l'augmentation progressive du volume abdominal avec une stagnation staturo-pondérale sans altération de l'état général et sans autres signes associés notamment pas de troubles de transit ni vomissement.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Elle pèse sept kilos (-3DS) et mesure 64cm (>-4DS). L'examen abdominal objective un abdomen distendu avec une hépatomégalie (une flèche hépatique à 10 cm) sans splénomégalie ni autres masses palpables. Le reste de l'examen est sans particularité.

C'est un tableau d'un nourrisson de 18 mois présentant un retard staturo-pondéral avec une hépatomégalie à l'examen clinique. Nous avons réalisé les examens suivants :

- Numération formule sanguine: Hémoglobine à 12 g/dl VGM 91 fl. CCMH 29.9 g/dl Globules blancs à 12580 (Polynucléaires à 3090)

Plaquettes à 300000.

- Bilan hépatique: GOT 389 UI/l GPT 287UI/l GGT 305 UI/l PAL 841 UI/l Bilirubine directe et totale correcte.
- TP à 100%.
- Protides à 84 g/l, albumine à 43 g/l.
- LDH 521 UI/l.
- Electrophorèse des protides : une augmentation des alpha2globulines.
- Sérologies virales (HVC, HVB) négatives en dehors d'une sérologie CMV positive.
- Calcémie à 94 mg/l phosphore à 24mg/l Vitamine D 11.6 ng/ml.  
ECBU : leucocytes 139000 culture négative.
- Protéinurie de 24h à 58mg/kg/24h.
- Ionogramme urinaire perturbé avec calciurie et glycosurie positive.

Elle a bénéficié également du bilan radiologique suivant :

- L'échographie abdominale objectivant la présence d'une hépatomégalie homogène.
- Une ETT (dans le cadre du bilan étiologique) revenant normale.
- Une radiographie des deux mains montrant des signes de rachitisme.

Ce bilan biologique et radiologique révèle une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à une atteinte rénale tubulaire. Devant ce tableau, une maladie métabolique notamment une Tyrosinémie Type I est fortement suspectée. Un complément d'examen est réalisé dans ce sens : Dosage de la succinyl acétone dans les urines et la chromatographie des acides aminés revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

**v** Observation n°6 :

WIFAK est admise à l'âge de 2 mois pour un ictère avec une distension abdominale. C'est la cadette d'une fratrie de trois enfants, nés d'un mariage non consanguin.

La Grossesse est menée à terme, sans incidents, et l'accouchement s'est fait par voie basse à domicile avec un cri immédiat.

Le poids de naissance est imprécis et le poids à deux semaines de vie était de deux kilos.

La petite est allaitée au sein pendant les deux premières semaines puis on a introduit le lait artificiel.

Elle n'a pas d'antécédents familiaux particuliers.

Son histoire clinique remonte à la fin de la première semaine de vie, par l'installation progressive d'un ictère cutanéomuqueux et d'une distension abdominale, sans autres signes associés.

A l'examen, la patiente est consciente, stable sur le plan HD ET respiratoire, discrètement pâle avec un ictère cutanéomuqueux. Elle pèse 3kg 200 et mesure 62 cm. L'examen abdominal trouve une splénomégalie à quatre travers de doigt avec une hépatomégalie. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

C'est un tableau d'ictère néonatal prolongé avec hépato-splénomégalie. Nous avons réalisé les examens suivants :

\*Numération Formule Sanguine : Hémoglobine:11.2 g/dl , VGM : 94fl Plaquettes : 160000, Globules blancs 13400 (polynucléaires 6700)

- Urée : 0.09 g/l, Créatinine : 3.5 g/l.
- bilan hépatique: GOT 843 U/L GPT 190U/L Bilirubine Totale 180 mg/L  
Bilirubine directe 115 mg/L albumine 27 g/l

- TP à 62% puis 13%.
- Calcémie à 99 mg/l.
- FER SERRIQUE 1.08 FERRITINE 135 µg/l
- HAPTOGLOBINE 0.01g/l LDH 1222 UI/l
- Electrophorèse de protides : Présence du pic alpha avec un profil normal.
- Dosage de l'alpha foeto-protéines très élevé à 40000
- Test de coombs : négatif.
- Sérologie TORCH : négative.
- Ionogramme urinaire et examen biochimique des urines : en faveur d'une tubulopathie proximale (glycosurie positive, protéinurie positive, hypercalciurie)

L'échographie abdominale montre une hépto-splénomégalie homogène avec diminution de la différenciation cortico-médullaire au niveau des deux reins.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec insuffisance hépatocellulaire probable, une tubulopathie proximale et une anémie hémolytique faisant évoquer une origine métabolique. Un complément d'examen est réalisé dans ce sens : dosage de succinyl acétone dans les urines et chromatographie des acides aminés plasmatique revenant en faveur d'une Tyrosinémie Type I (succinyl acétone positif, et une augmentation de la Tyrosine et méthionine sur la chromatographie).

La nature et le pronostic de la maladie sont expliqués aux parents ainsi que les principes de traitement. La patiente est adressée au service de pédiatrie de l'hôpital Mohammed V à rabat pour complément de prise en charge et pour bénéficier d'une prise en charge pour le traitement par le NTBC.

**v** Observation n°7 :

Achraf est un enfant admis à l'âge de 3 ans pour prise en charge d'une détresse respiratoire fébrile. C'est le cadet d'une fratrie de sept enfants nés d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré.

La grossesse était mal suivie, menée à terme avec un accouchement par voie basse médicalisé, le poids de naissance était à 5kg.

Il a été mis sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Le patient présente depuis l'âge d'un an une régression psychomotrice avec des déformations osseuses et une constipation chronique.

Il a comme antécédents familiaux deux décès dans la fratrie : une sœur à l'âge de 1 an suite à une distension abdominale et un retard psychomoteur, et un frère à l'âge de 2 ans suite à une hépatopathie.

Son histoire actuelle remonte à une semaine avant son hospitalisation par l'installation d'une toux évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, aggravée par la suite, par l'apparition d'une gêne respiratoire motivant sa consultation aux urgences pour prise en charge.

L'examen trouve un patient conscient, fébrile à 39°C avec une déshydratation à 5%. Il pèse 9kg250 (>-3DS) et mesure 73 cm (>-3DS). L'examen abdominal objective un abdomen distendu avec une hépatomégalie à cinq travers de doigt (une flèche hépatique à 10 cm) sans splénomégalie ni autres masses palpables. L'examen pleuro-pulmonaire objective un thorax déformé avec chapelet costal et des signes de lutte respiratoire. On note à l'examen ostéo-articulaire la présence d'un bourrelet épiphysaire.

Au Total, il s'agit d'un enfant de 3 ans ayant comme antécédents familiaux deux décès dans la fratrie, admis pour prise en charge d'une détresse respiratoire.

L'examen clinique objective un retard staturo-pondéral important et des signes cliniques évidents du rachitisme. Devant ce tableau, nous avons réalisé les examens complémentaires suivants :

- Numération formule sanguine: Hémoglobine à 8,4 g/dl VGM 79,1fl  
CCMH 30.9g/dl Globules blancs à 12890 (Polynucléaires 5580)  
Plaquettes à 133000 Taux de réticulocytes 110000
- Bilan hépatique: GOT 48 U/L GPT 14 U/L GGT116 PAL 1078 UI/l  
Bilirubine directe et totale correcte.
- TP bas à 35% TCA 50/30  
Protides à 60 g/l et albumine à 38 g/l.
- Haptoglobine à 0.02g/l LDH 246 UI/l
- Bilan phosphocalcique : calcémie 82 mg/l PTH 309 pg/ml Vit D 22 ng/ml.
- Alpha fœto-protéine : 877 ng/ml
- Protéinurie de 24h à 0,45g/24h.
- Ionogramme urinaire perturbé avec calciurie et glycosurie positives.
- ECBU : leucocytes 41000 avec culture négative.
- L'échographie abdominale a objectivé la présence d'une hépatomégalie homogène.

Un bilan dans le cadre de son rachitisme a été réalisé :

- Radiographie Thoracique objective un poumon rachitique
- \*Radiographie des deux genoux face et profil : présence d'un élargissement métaphysaire avec déminéralisation diffuse.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire et une tubulopathie proximale chez un enfant présentant un rachitisme faisant évoquer une origine métabolique dont une Tyrosinémie Type I. Un complément d'examen est réalisé dans ce sens : dosage de succinyl acétone urinaire et chromatographie des acides aminés plasmatiques revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

Le patient a été mis au cours de son hospitalisation sous antibiothérapie avec supplémentation calcique, vitamine D et vitamine K.

**v** Observation n°8 :

Mohammed nourrisson admis à l'âge de 15 mois pour prise en charge d'une détresse respiratoire fébrile. Il est né d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré.

La grossesse était mal suivie menée à terme suivie d'un accouchement par voie basse médicalisé.

Il a été sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Le patient a comme antécédent deux hospitalisations : la première à l'âge de 11 mois à l'hôpital IBN AL KHATTIB pour prise en charge d'une distension abdominale, la deuxième au service à l'âge de 13 mois pour la même symptomatologie associée à un ictère.

Il n'a aucun ATCD familial.

Son histoire de la maladie actuelle remonte à une semaine avant son hospitalisation par l'installation d'une gêne respiratoire associée à une augmentation importante du volume abdominal et l'augmentation des œdèmes des membres inférieures évoluant dans un contexte de sensation fébrile ce qui a motivé la famille à consulter aux urgences pédiatriques.

L'examen trouve un patient conscient, fébrile à 38,5 avec un ictère cutanéomuqueux franc. L'examen abdominal objective la présence de point de feu avec une distension abdominale importante (périmètre ombilical à 63 cm) et une hépatosplénomégalie manifeste. L'examen des membres inférieurs montre un œdème non douloureux prenant le godet, l'examen cardio-vasculaire objective une turgescence de la veine jugulaire. Le reste de l'examen est sans particularités.

C'est un tableau d'ictère cutanéomuqueux avec une hépato-splénomégalie chez un nourrisson de 15 mois. Nous avons réalisés les examens complémentaires suivants :

- Numération formule sanguine: Hémoglobine à 7,7g/dl VGM 130 CCMH 32  
Globules blancs 3150 (Polynucléaires à 1570) Plaquettes à 72000
- bilan hépatique: GOT 163 U/L GPT 175 U/L GGT43U/L PAL 1078 U/L  
Bilirubine directe 150mg/l et Bilirubine totale à 250mg/l.
- TP bas à 28% TCA allongé 75/30.
- Albumine 24 g/l Protidémie 48g/l.
- Alpha foeto-protéine >3000.
- LDH à 435 U/L.
- sérologies virales négatives sauf CMV IgM positive.
- ECBU : leucocytes POSITIVE avec culture positive à KLEBSIELLA sensible.
- Ionogramme urinaire non fait vue l'infection urinaire.

Le patient a bénéficié d'une échographie abdominale objectivant un foie d'hépatopathie chronique avec de multiples nodules arrondies hyperéchogènes et des reins augmenté de taille dédifférenciés.

Au Total, il s'agit d'un tableau d'une insuffisance hépato cellulaire avec une atteinte rénale à l'échographie évoquant en premier une maladie métabolique dont la Tyrosinémie Type I. La Chromatographie des acides aminés + dosage de succinyl acétone ont été envisagé mais non fait suite au décès du malade avant sa réalisation. Par ailleurs, ce bilan a été réalisé chez son frère revenant positive.

Le patient a été mis sous Antibiothérapie, vitamine K, laxatif et la Transfusion de plasma frais congelé. Le patient est décédé suite à un syndrome hémorragique foudroyant.

**v** Observation n° 9 :

Driss est un nourrisson admis à l'âge de 18 mois pour prise en charge d'une distension abdominale avec un syndrome hémorragique fait d'épistaxis. C'est le dernier d'une fratrie de trois enfants, né d'un mariage de consanguinité lointaine.

L'accouchement s'est fait par voie basse avec un développement psychomoteur normal.

Le nourrisson a comme ATCD un ictère à l'âge de 1 an traité par pointes de feu.

Il n'a pas d'antécédent familial particulier.

Son histoire clinique remonte à vingt jours avant son admission par l'installation d'une fièvre associée à une distension abdominale compliquée une semaine après, par l'apparition d'épistaxis de moyenne abondance motivant la famille à consulter aux urgences pédiatriques pour prise en charge.

L'examen clinique trouve un patient conscient stable sur le plan Hémodynamique et respiratoire avec des conjonctives décolorées. Il pèse huit kilos (-2 DS) et mesure 77 cm (-0.5 DS). L'examen abdominal objective un abdomen distendu avec une hépatomégalie (flèche hépatique à 9 cm) sans splénomégalie. On note également la présence de quelques adénopathies lenticulaires inguinales et cervicales. Le reste de l'examen est sans particularité.

Il s'agit donc, d'un nourrisson de 18 mois admis pour prise en charge d'un syndrome anémique et un syndrome hémorragique avec présence d'une hépatomégalie à l'examen clinique. Devant ce tableau clinique, un bilan étiologique a été demandé :

\*Numération formule sanguine : Hémoglobine à 6.8 g/dl VGM 57 CCMH  
31.1 Globules blancs à 9560 (Polynucléaires à 1500 Lymphocytes à 6210)  
Plaquettes à 131000

Absence de blastes.

- Ferritine à 13.55 mg/l.
- Bilan hépatique : GOT 92 UI/l GPT 364 UI/l GGT 206 UI/L PAL 284 UI/l  
Bilirubine Direct à 4 mg/l Bilirubine Totale à 19 mg/l.
- TP bas à 45% avec TCA allongé à 45/35.
- Fonction rénale correcte.
- Acide urique à 8 mg/l LDH à 359 UI/l.
- sérologies virales (HVC, HVB, HIV) : négatives.
- alpha fœto-protéine : 3000 ng/l.
- BOM : moelle hypoplasique sans infiltration tumorale.
- ECBU : positive à E. coli
- Vue l'infection urinaire, le bilan de tubulopathie n'a pas été réalisé.

Une échographie abdominale a été réalisée objectivant une hépatomégalie truffée de plusieurs nodules.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire et une atteinte hématologique faisant évoquer une origine métabolique. Un complément d'examen dans ce sens a été réalisé: Dosage de succinyl acétone dans les urines revenant positif ; une chromatographie des acides aminés revenant en faveur d'une Tyrosinémie Type I.

Le patient est mis au cours de son hospitalisation sous antibiothérapie, supplémentation en vitamine K avec transfusion de culot globulaire et de plasma frais congelé.

**v** Observation n°10 :

Hajar est un nourrisson admise à l'âge de 10 mois pour prise en charge d'un syndrome œdémateux ascitique. Elle est née d'un mariage de consanguinité lointaine.

La grossesse a été suivie au centre de santé menée à terme avec un accouchement par voie basse médicalisé.

Elle a été mise sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Elle n'a aucun antécédent familial particulier.

Son histoire clinique remonte à l'âge de 4 mois par l'installation d'une distension abdominale augmentant progressivement de volume évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, compliquée un mois avant son admission par l'apparition d'un œdème généralisé motivant la famille de la patiente à consulter aux urgences pédiatrique pour prise en charge.

A l'examen, la patiente est consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec un subictère conjonctival. On note la présence d'un œdème prédominant au niveau des membres inférieurs prenant le godet. L'examen abdominal trouve un abdomen distendu avec une ascite de moyenne abondance et une hépatomégalie modérée sans splénomégalie ni autres masses palpables. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

C'est un tableau d'un syndrome œdémateux ascitique avec une hépatomégalie chez un nourrisson de 10 mois. Nous avons réalisé les examens suivants :

- Numération formule sanguine : hémoglobine à 8,8 g/dl VGM 60 fl. CCMH 34 g/dl globules blancs à 17000 (polynucléaires à 6300 et lymphocytes à 8000)  
Plaquettes à 100000.

- Bilan hépatique : GOT 71 UI/L GPT 35 UI/L PAL 371 UI/L GGT 64 UI/L
- Bilirubine totale à 24 mg/l et bilirubine directe à 13 mg/l.
- TP bas à 13%.
- LDH à 571 UI/l et haptoglobine à 0.6 ng/l.
- Calcémie à 86 mg/l.
- Protides à 61 g/l et Albumine à 31 g/l.
- Sérologie TORCH : négative.
- fonction rénale : Urée à 0.04 et créatinine à 3.
- Ionogramme urinaire : protéinurie et calciurie positive sans glycosurie.

L'échographie abdominale a objectivé la présence d'une hépatomégalie homogène.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à une tubulopathie proximale probable faisant évoquer en premier une origine métabolique et plus spécifiquement une Tyrosinémie Type I. Un complément d'examen est réalisé dans ce sens : dosage de la succinyl acétone dans les urines et la chromatographie des acides aminés revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

La patiente a été mise au cours de son hospitalisation sous supplémentation en vitamine K avec un régime hypoprotidique.

**v** Observation n°11 :

Haytam est un nourrisson âgé de 8 mois admis pour prise en charge d'un TP bas lors d'un bilan de circoncision. Il est le cadet d'une fratrie de deux et né d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré.

La grossesse a été suivie menée à terme suivie d'un accouchement par voie haute avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à trois kilos.

Il a été allaité au sein jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Le nourrisson a comme antécédent familial, un frère décédé à l'âge de 15 mois suite à un syndrome hémorragique avec une hépatopathie (la Tyrosinémie Type I a été fortement suspecté).

L'histoire de sa maladie remonte à une semaine par la réalisation d'un bilan biologique préopératoire pour une éventuelle circoncision avec découverte d'un TP bas à 45 % d'où son transfert au CHU pour bilan étiologique.

L'examen clinique trouve un patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Il pèse huit kilos et mesure 68 cm. L'examen abdominal objective une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 9 cm sans splénomégalie ni adénopathies périphériques. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

C'est un tableau d'une atteinte hépatique avec une hépatomégalie chez un nourrisson de 8 mois avec antécédent d'un frère décédé. Devant ce tableau clinique, une maladie métabolique a été suspectée. Un bilan a été réalisé dans ce sens : la chromatographie des acides aminés sanguins (augmentation de la Tyrosine, de la méthionine et de la phénylalanine dans le sang) et le dosage de la succinyl acétone dans les urines revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

**v** Observation n°12 :

Riham est un nourrisson admise à l'âge de 15 mois pour prise en charge d'une distension abdominale. C'est l'unique enfant d'un couple consanguin de 2ème degré.

La grossesse était suivie au centre de santé de déroulement normal et l'accouchement a été médicalisé par voie basse. Le poids de naissance était de 3500g.

Elle a été mis sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge de la diversification.

Elle a comme antécédents familiaux trois décès dans la famille : trois cousins paternels suite à un syndrome œdémateux ascitique et une hépato-splénomégalie.

Son histoire clinique remonte à l'âge de 8 mois par l'apparition d'une distension abdominale augmentant progressivement de volume associée à des douleurs abdominales et une diarrhée chronique, compliquée un mois avant son admission par l'installation d'une gêne respiratoire motivant la famille à consulter aux urgences pédiatriques pour prise en charge.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique, fébrile à 38,5°C. Elle pèse neuf kilos (-1DS) et mesure 75 cm (MDS). L'examen abdominal objective un abdomen distendu avec une légère circulation veineuse collatérale. On note également la présence d'une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 12 cm et une splénomégalie à cinq travers de doigt. L'examen cardio-vasculaire trouve un assourdissement des bruits du cœur et l'examen pleuro-pulmonaire objective la présence de quelques râles ronflants basithoraciques bilatéraux.

Au total, c'est un nourrisson de 15 mois ayant comme antécédent trois décès de cousins paternels présentant une hépato-splénomégalie à l'examen clinique.

Devant ce tableau clinique, nous avons réalisé les examens complémentaires suivants :

- Numération formule sanguine : hémoglobine à 7,3 g/dl VGM 67,1 fl. CCMH 29 g/dl globules blancs à 17300 (polynucléaires à 12160) Plaquettes à 276000.
- Bilan hépatique : GOT à 229 UI/l GPT à 48 UI/l GGT à 313 UI/l PAL 260 UI/l  
Bilirubine totale à 23 mg/l et bilirubine directe à 16 mg/l.
- Protides à 71 g/l et albumine à 32 g/l.
- TP bas à 51 % et TCA allongé 41/30.
- Calcémie 99 mg/l.
- Ammoniémie à 99 mmol/l et lactate à 196 mg/l.
- Sérologies virales : négatives.
- Fonction rénale correcte.
- ECBU : négative.
- Ionogramme urinaire : calciurie et glycosurie négative.

La patiente a bénéficié également du bilan radiologique suivant :

- Une radiographie thoracique montrant une cardiomégalie avec un foyer parenchymateux lobaire inférieur gauche.
- Une échographie abdominale objectivant une hépto-splénomégalie homogène.
- Une échographie transthoracique objectivant un épanchement péricardique circonférentiel sans signes de compression cavitaire.

Il s'agit donc d'une atteinte hépatique avec une insuffisance hépatocellulaire associée à un syndrome anémique sans atteinte rénale. Une maladie métabolique

(Tyrosinémie Type I) a été fortement suspectée d'où la réalisation d'un dosage de succinyl acétone dans les urines et la chromatographie des acides aminés plasmatiques revenant en faveur de la Tyrosinémie Type I.

La patiente a été mise sous antibiothérapie avec supplémentation en vitamine K. L'évolution a été fatale à l'âge de 2 ans suite à une insuffisance hépatocellulaire sévère.

Tableau 1 : Résumant les principales données cliniques et paracliniques des patients.

	AGE	SEXE	CONSANGUINITE	SYMPTOMES	EXAMEN	BILAN	TRAITEMENT	EVOLUTION
1	2mois	F	1 er degré	Distension abdominale	Ictère, ascite, HMG glycosurie	Anémie, IHC, TP bas Alpha FP > 3000, Protéinurie(+) glycosurie (+) Dosage de SA dans les urines positif	Vitamine k, PFC, laxatif, ORFADIN	Après 4mois, RSP + tâches purpuriques. Décédée à l'âge de 2ans
2	2 mois	M	1 er degré	ictère	Ictère, purpura, SMG, glycosurie	Thrombopénie, IHC, alpha FP > 3000, Protéinurie (+) Chromatographie des AA : tyrosine 366	Vitamine k, PFC, laxatif	décès suite à un syndrome hémorragique foudroyant
3	10 mois	F	lointaine	Distension abdominale + pâleur cutanéomuqueuse	RSP, ascite, subictère	Anémie, IHC, alpha FP>3000, protéinurie(+) chromatographie des AA ; tyrosine 513	Vitamine k, PFC, laxatif	RSP +purpura+ HMG Mise sous ORFADIN
4	8 mois	F	1 er degré	Distension abdominale	RSP, subictère, pâleur, HMG+SMG	IHC, alpha FP (+) Protéinurie (+) Glycosurie (+) Chromatographie des AA : hypertyrosinémie	Vitamine K, 1alpha calcium bicarbonate de soude, régime	Perdue de vue
5	18mois	M	Lointaine	Distension Abdominale + Syndrome hémorragique	Pâleur, HMG	Pancytopenie, IHC, alpha FP positif, Protéinurie et glycosurie et calciurie (+) Dosage de SA dans les urines positif	Vitamine k, PFC Régime, NTBC (prescrit)	Perdu de vue
6	2mois	F	Non	Distension Abdominale ictère	SMG, HMG, CVC hypoglycémie répétitive	IHC, alpha FP>4000 Protéinurie glycosurie et calciurie (+) Dosage de SA positif	Régime NTBC (en cours)	Décédée à l'âge de 1 an

7	3 ans	M	1 <sup>er</sup> degré	Détresse respiratoire	RSP, signes de Rachitisme, distension Abd, HMG	Anémie, TP bas, alpha FP 4000, Protéinurie glycosurie et calciurie (+) Dosage de SA dans les urines : positif	Vitamine k, calcium, unalpha	Perdu de vue
8	15 mois	M	1 <sup>ème</sup> degré	Détresse respiratoire fébrile	Ictère franc, Distension Abd, HMG, SMG	Anémie, IHC, TP bas atteinte rénale non exploré vue l'infection urinaire	Vitamine K, PFC régime	Décédé à l'âge de 18 mois
9	18 mois	F	1 <sup>er</sup> degré	Distension abdominale	RSP HMG	IHC, atteinte rénale non explorée vue l'infection urinaire Chromatographie des AA / dosage de SA dans les urines : positif	ATB, calcium Vit D	Perdue de vue
10	10 mois	F	lointaine	Syndrome œdémateux ascitique	Subictère, Distension abdominale, HMG, œdèmes des MI	IHC, bicytopenie, Protéinurie et calciurie (+) chromatographie des AA : positive Protéinurie positive	Vitamine K régime	Perdue de vue
11	8 mois	M	1 <sup>er</sup> degré	TP bas lors d'un bilan de circoncision	HMG avec flèche hépatique à 9 cm	TP à 45% Chromatographie des AA et dosage de SA : positif		Bilan de l'atteinte hépatique et rénale en cours
12	15 mois	F	2 <sup>ème</sup> degré	Distension abdominale	CVC, HMG, SMG assourdissement des bruits du cœur	Anémie, IHC, Pas d'atteinte rénale Chromatographies des AA : positive	Vitamine K ATB	Décédée à l'âge de 2 ans

---

# RESULTATS

---

Tableau 2 : Résumé des données cliniques et biologiques de notre série.

	Données de notre série	
L'âge de découverte de la maladie	12 mois	
Consanguinité	8/12 des patients	(66%)
Sexe ratio	0,71 (5 garçons/7 filles)	
Hépatomégalie	9/12 patients	(75%)
Splénomégalie	5/12 patients	(41%)
Insuffisance hépatocellulaire	12 / 12 patients	(100%)
Tubulopathie	9/ 10 patients explorés	
Rachitisme	Un patient (le plus âgé : 3ans)	
Anémie	7/12 patients (à caractère hémolytique)	
Thrombopénie	3/12 patients	(25%)

---

# DISCUSSION

---

## I. GENETIQUE

La Tyrosinémie Type I est une affection rare qui se transmet sur le mode autosomique récessif.

Chez l'humain, le gène Fumaryl Acétoacétate Hydroxylase (FAH) est fortement exprimé dans le foie et les reins, mais également dans la plupart des organes à des niveaux beaucoup plus faibles. Par contre, un niveau d'expression assez élevé du gène FAH a été mesuré dans certaines régions du cerveau, ce qui pourrait expliquer la présence de crises neurologiques comme symptôme important dans la plupart des cas de Tyrosinémie Type I.

Le gène codant pour la protéine FAH a été cloné. Il est situé dans la région q23-q25 du chromosome 15, et est constitué de 14 exons correspondant à un fragment d'ADN de 35 kb. Le gène FAH provenant de nombreux patients a été séquencé, ce qui a permis de mettre en évidence l'existence de mutations différentes selon les malades étudiés mais, jusqu'à présent, il n'a été établi aucune relation entre le type de mutation observé et la sévérité des symptômes cliniques.[7][8]

A ce jour, 34 mutations différentes du gène FAH ont été rapportées. Toutes ces mutations consistent en un changement d'un seul nucléotide sauf deux, l'une composée d'un changement de deux nucléotides (F405H) et l'autre d'une délétion d'un codon en entier (DEL366S). Un changement nucléotidique donne lieu à trois types de mutations soient faux sens (18), non-sens (5) et d'épissage (10).[9]

Les différentes mutations sont dispersées partout sur le gène, une plus grande quantité se retrouvant au niveau des exons (27), comparativement aux introns (7). Il existe toutefois une région du gène où il y a une concentration de mutations, région désignée comme "hot spot" du gène. Cette partie du gène est

située entre les acides aminés 230 et 250 et compte 6 mutations (N232N, D233V, W234G, WS8-I(g-x), R237X et P249T).

Hsapiens	1	-MSFIPVAEDSDFPINLPGYGFVSTQSNPKPRICVAIGDQILDLSVIKH...LFTGPVLS
Mmusculus	1	-MSFIPVAEDSDFPINLPGYGFVSTQSNPKPRICVAIGDQILDLSVIKH...LFTGPVLS
Rnorvegicus	1	-MSFIPVAEDSDFPINLPGYGFVSTQSNPKPRICVAIGDQILDLSVIKH...LFTGPVLS
Anidulans	1	MAS QIPKSPFSANPGIS SKLSSRVP AIGDYALDLSKFASSGGFSQLPVQ
Hsapiens	57	KHQDVFNQPTLNSFNGLGQAAWKEARVFLQNLLSVS...QARLRDDRELKCAFMSQASA
Mmusculus	57	KHQHVFDLTTLNMFNGLGQAAWKEARASLQNLLSAS...QARLRDDKELRQRAFTSQASA
Rnorvegicus	57	KHQHVFDLTTLNMFNGLGQAAWKEARASLQNLLSAS...QARLRDDKELRQRAFTSQASA
Anidulans	61	PBLNVFNQTLNFAFLGRFVHIVREYQKPSFTETPFQILRDAAIQKALLPLLV
Hsapiens	114	TMHLPATIGDYTDFYSSRHATNVGIMFRDKENALMPNWHLVPGYEGRSSVVVSGTP
Mmusculus	114	TMHLPATIGDYTDFYSSRHATNVGIMFRGKENALLPNWLHLPVGYHGRASSVVSCTPI
Rnorvegicus	114	TMHLPATIGDYTDFYSSRHATNVGIMFRGKENALLPNWLHLPVGYHGRASSVVSCTPI
Anidulans	121	TNHLPMQIGDYTDFYGLHATNVGFRCPNALQPNLHLPVYHGRASSVVVSGTP
Hsapiens	171	RRPMGQMKP...DSKPPVGCACKLLDNELENAFFVGPGRNGEPIPISKAHENIFGMVL
Mmusculus	174	RRPMGQMRPD...NSKPPVYGACLLDNELENAFFVGPGRNGEPIPISKAHENIFGMVL
Rnorvegicus	174	RRPMGQMRPD...NSKPPVYGASKRLDNELENAFFVGPGRNGEPIPISKAHENIFGMVL
Anidulans	181	RPQGOETPAAMPKLPSTFCKRLDELEAFFVSTFNDLGRHDKALHIFGVL
Hsapiens	226	MNDWSARDIQWEYVPLGPFLLGKSFSGTTSPWVVPDHALNPF...VVPNKQDPPLPYLC
Mmusculus	231	MNDWSARDIQWEYVPLGPFLLGKSFSGTTISPVVVPDHALNPF...VVPNKQDPKPLPYLC
Rnorvegicus	231	MNDWSARDIQWEYVPLGPFLLGKSFSGTTISPVVVPDHALNPF...VVPNKQDPKPLPYLC
Anidulans	241	MNDWSARDIQWEYVPLGPFNKNFSGTTISPVVVPDALTPFRVGLRPGRESLLPYLR
Hsapiens	284	HDQPYT.FDINLSVSLKKEGEGMSQAATICSNFKHMYWTLQQLTHRSVNGCNLRPGDLLA
Mmusculus	289	HSQPYT.FDINLSVSLKKEGEGMSQAATICSNFKHMYWTLQQLTHRSVNGCNLRPGDLLA
Rnorvegicus	289	HSQPYT.FDINLSVSLKKEGEGMSQAATICSNFKHMYWTLQQLTHRSVNGCNLRPGDLLA
Anidulans	301	EKRADTA.DIPLEVE.TNAG.GPTVIGRSNARKLPPQDLAHHGTCNLRPGDLL
Hsapiens	343	SGTISGP.PENFGSHLELSWKGTRKPIDGQTRTFLLDGDEVIITGHCQGDGYRFGGQ
Mmusculus	348	SGTISGS.PESFGSHLELSWKGTRKPIDGQQTTRTFLLDGDEVIITGHCQGDGYRVGFGQ
Rnorvegicus	348	SGTISGS.PESFGSHLELSWKGTRKPIDGQQTTRTFLLDGDEVIITGHCQGDGYRVGFGQ
Anidulans	360	SGTISGRN.DGSFLEQ.NGNPILKDGSTRFLLDGDTVIKCMAGTGNVYVGFQD
Hsapiens	403	CAGKVLPALEP*-
Mmusculus	408	CAGKVLPALEP*-
Rnorvegicus	408	CAGKVLPALEP*-
Anidulans	419	CAGTLPPLQLD*

Figure 1 : Alignement des séquences d'acides aminés de différentes protéines FAH

[9]

On décrit plusieurs type de mutations : [10] [11]

- \*Les mutations faux-sens : La majorité des mutations du gène FAH sont de type faux sens, où suite à un changement d'un nucléotide, il y a également changement de l'acide aminé pour lequel le triplet code. La première mutation faux-sens découverte fut également la première mutation rapportée démontrant qu'un défaut dans la séquence codante de l'enzyme FAH était la cause de la Tyrosinémie Type I. Il s'agit d'un changement de l'acide aminé normalement rencontré, l'asparagine(N), pour une isoleucine (I) en position 16 de la séquence en acides aminés. Ainsi, selon la nomenclature, cette mutation est désignée NI6I.
- \*Les mutations non-sens : Jusqu'à maintenant, cinq mutations non-sens ont été identifiées chez des patients souffrant de Tyrosinémie type I. Une mutation non-sens consiste en un changement d'un acide aminé pour un codon de terminaison (codon STOP), ce qui cause l'arrêt de la traduction. Les mutations non-sens identifiées sont R174X, R237X, W262X, E357X et E364X. Dans aucun de ces cas, une protéine normale ou tronquée n'a été détectée in vivo.
- \* Les mutations d'épissage : Dix mutations d'épissage ont été identifiées jusqu'à maintenant. La première mutation d'épissage découverte présente un patron d'épissage bien particulier. Suite à l'amplification de l'ARNm à partir de fibroblastes et de lymphoblastes, un patron de trois bandes est obtenu: une bande S (Smallest), plus courte que le transcrit normal, une bande M (Middle) presque équivalente au transcrit normal et une bande L (Longest), plus longue que ce dernier. Ce patron est obtenu suite à l'altération d'une base en position +5 de l'intron 12. La bande S représente une délétion de 102 bases à partir des nucléotides 1017 jusqu'à 1118. Ainsi, 34 acides

aminés (de 321 à 354) seraient délétés suite à la traduction. La bande L consiste en une insertion de 105 bases entre les nucléotides 1118 et 1119. De plus, la séquence insérée contient un codon de terminaison, ce qui donnerait une protéine tronquée après 320 acides aminés. La bande M ne semble être qu'un hétéro-duplex entre les bandes S et L puisqu'aucun transcrit de longueur normale n'est présent suite à cette mutation.

Chapitre I: Introduction

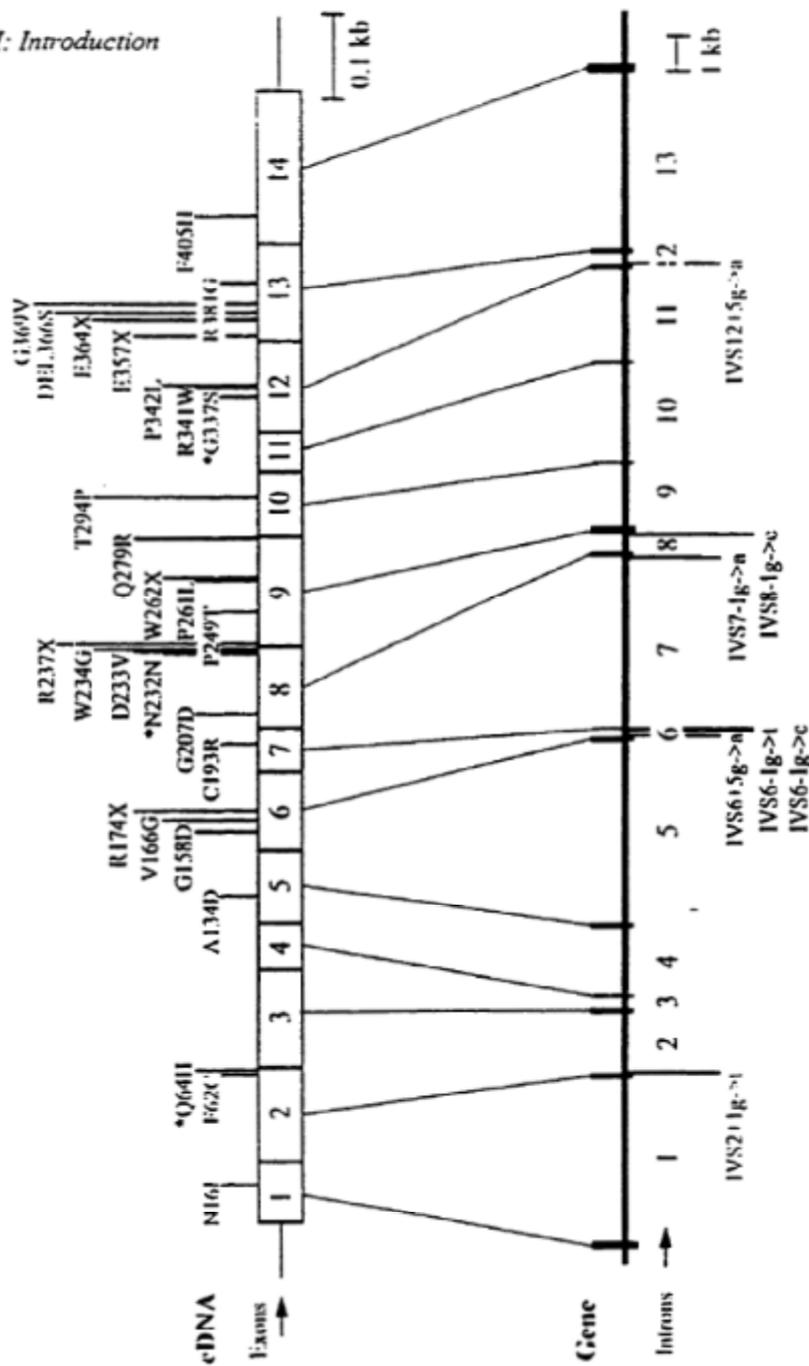


FIGURE 2 : Localisation des différentes mutations

Légende: \* Mutations dans la séquence codante (exon) affectant l'épissage

## II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

### 1-Métabolisme de la Tyrosine :

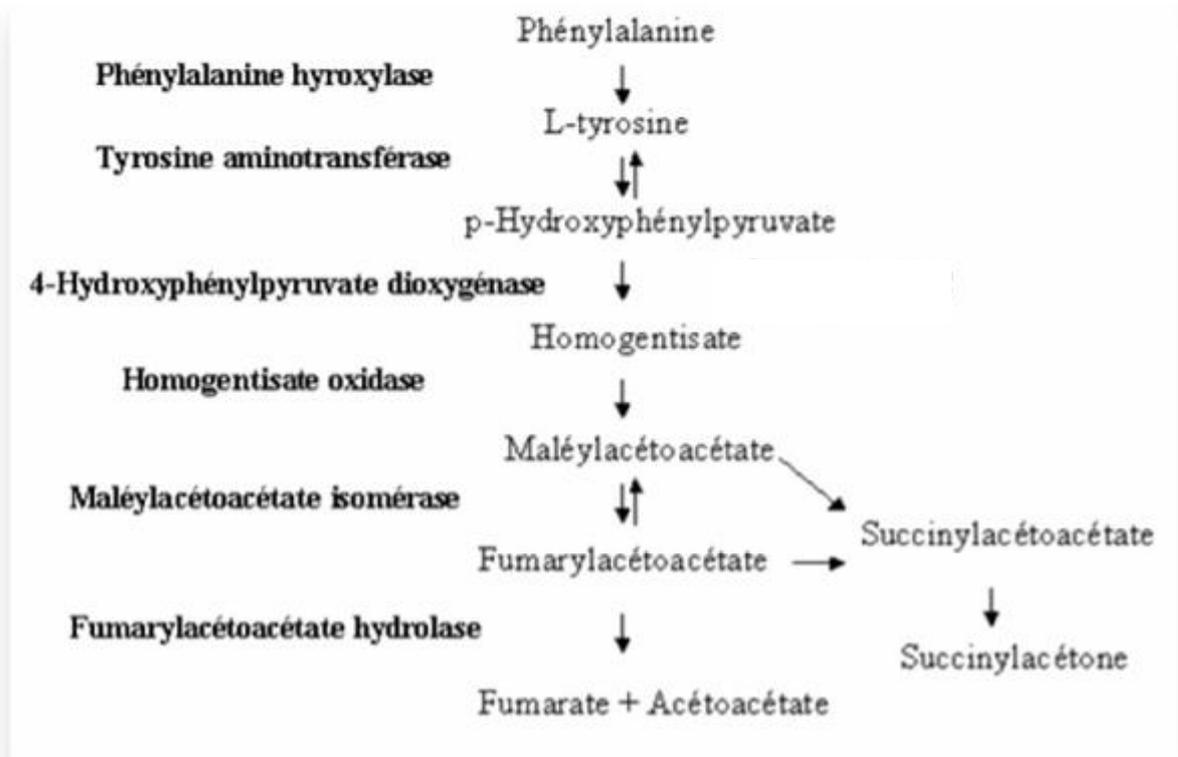


Figure 3 : Voie de la dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine

La Tyrosine est un acide aminé non essentiel pour l'organisme, elle est le produit de la phénylalanine hydroxylase.

Son catabolisme s'effectue au niveau du foie responsable de la synthèse du fumarate et l'acétoacétate qui, au cours du jeûne, conduisent les carbones vers la gluconéogenèse et le cétogenèse respectivement. [7]

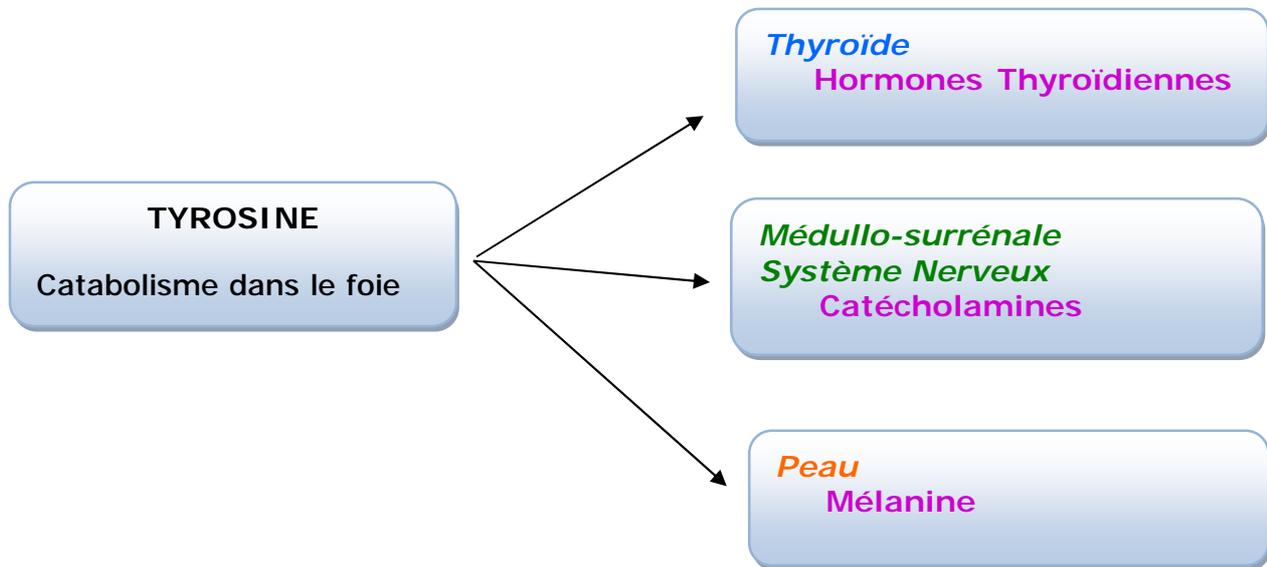
2-Effet de la Tyrosine sur l'organisme : [7]

Figure 4 : Tyrosine et son effet sur l'organisme

- La tyrosine participe à la production de la mélanine, pour la coloration de la peau et des cheveux, en collaboration avec le cuivre.
- Elle constitue un régulateur de l'humeur. C'est le précurseur de certains neurotransmetteurs, dont l'adrénaline, qui font circuler l'information dans le cerveau.
- Cet acide aminé non essentiel aide à réduire l'appétit et favorise de plus la perte de poids.
- C'est le précurseur des hormones thyroïdiennes et des enképhalines (protection du cerveau), tout en améliorant les fonctions mentales.

Elle normalise la pression artérielle.

- La tyrosine offre une aide certaine en cas de stress dans les cas mentionnés ci dessus où il n'y a pas de contre-indication.
- Elle stimule la sécrétion d'hormone de croissance par l'hypophyse.

### 3-Intérêt de la Fumaryl acétoacétate hydrolase (FAH): [15]

Le gène FAH fournit des instructions pour la fabrication d'une enzyme appelée fumaryl acétoacétate hydrolase. Cette enzyme est abondante dans le foie et les reins, et des quantités plus petites se trouvent dans de nombreux tissus dans tout le corps.

Fumaryl acétoacétate hydrolase est la dernière d'une série de cinq enzymes qui travaillent à briser la tyrosine.

Plus précisément, la fumaryl acétoacétate hydrolase convertit un sous-produit de la tyrosine appelé fumaryl acétoacétate en molécules plus petites qui sont soit excrété par les reins ou utilisés pour produire de l'énergie ou de faire d'autres substances dans le corps.

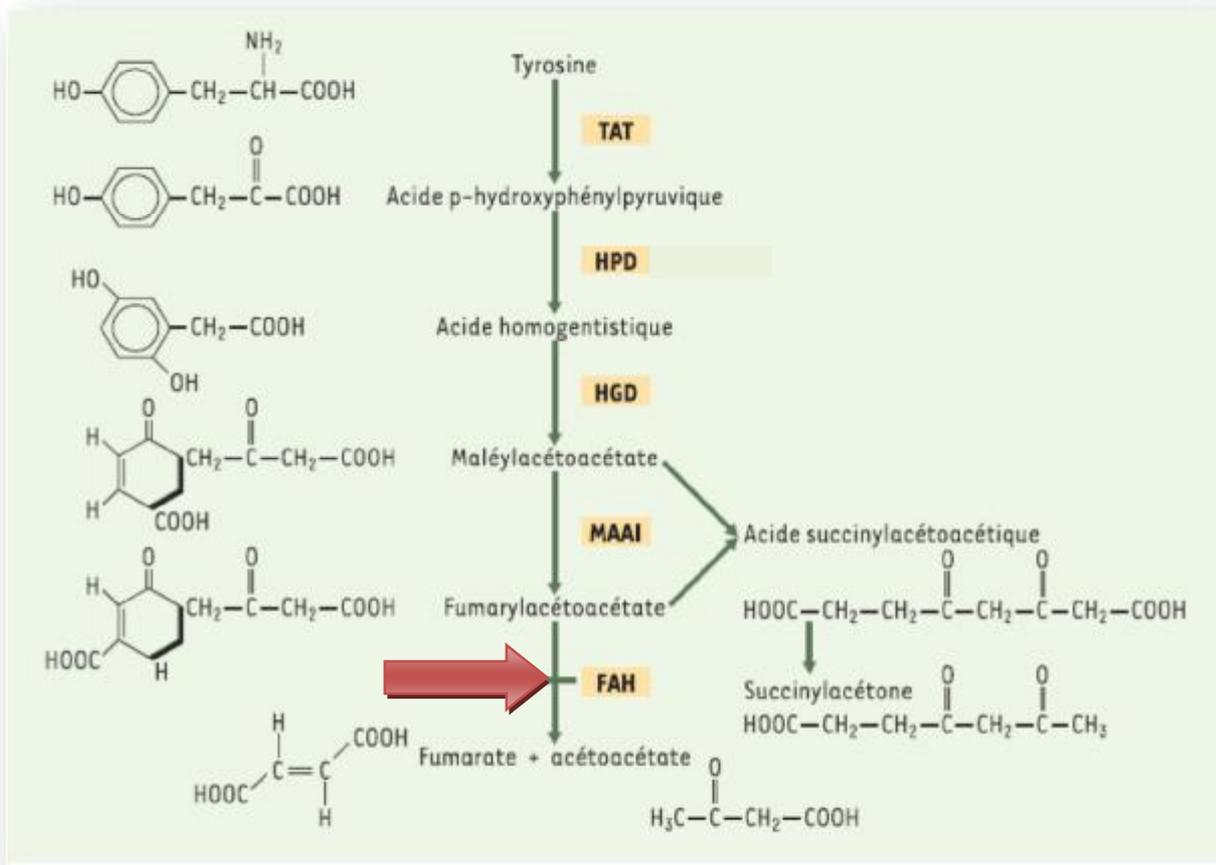


Figure 5 : Niveau d'intervention de la fumaryl acétoacétate hydrolase dans le métabolisme de la Tyrosine.

#### 4-Conséquences métaboliques :

En effet, un déficit en FAH avec présence au moins de 3 métabolites qui s'accumulent dans la Tyrosinémie Type I pourraient être responsable de manifestations cliniques de cette maladie : le maléyl acétoacétate (MAA), le fumaryl acétoacétate (FAA) et le succinyl acétoacétate.

### a- L' hypertyrosinémie :

La Tyrosinémie est 5 à 10 fois supérieure aux valeurs normales. L'hypertyrosinémie est due au déficit partiel en phényl-pyruvate oxydase (P.O.H) observé dans cette pathologie et qui serait due à une inhibition secondaire.

L'augmentation de la concentration plasmatique de tyrosine n'est pas spécifique de la Tyrosinémie Type I car elle peut être observée au cours de circonstances pathologiques diverses : prématuré (Tyrosinémie transitoire), Scorbut, insuffisance hépatique grave. [3][16]

Il convient toutefois de remarquer que la tyrosine elle-même n'est pas responsable de l'atteinte hépatique dans la Tyrosinémie Type I. En effet :

- Dans la Tyrosinémie type II, on retrouve une tyrosine plasmatique très élevée sans atteinte hépatique concomitante.
- Dans les formes subaigües de la Tyrosinémie Type I du 2eme trimestre de la vie, des régimes pauvres en TYR et en PHE (qui corrige la Tyrosinémie) ou en MET (qui corrige la méthioninémie) n'empêchent pas le développement de l'atteinte hépatique et n'entraînent pas la régression de celle-ci.

### b- L' hyperméthioninémie :

La méthionine plasmatique peut être notablement élevée (FRITZZU et COLL). Cette hyperméthioninémie est considérée comme la manifestation biologique du stade aigu de la maladie.[16]

### c- L'hypertyrosylurie :

Elle correspond à l'élimination urinaire de la tyrosine et acides parahydroxyphényl pyruvique, lactique et acétique qui sont des catabolites secondaires. On note en général une hyperaminoacidurie générale avec une

excrétion prépondérante de tyrosine car les capacités de réabsorption tubulaire de cet acide aminé sont dépassées. Ceci explique que parfois des cristaux de tyrosine sont présents dans le sédiment urinaire. La clairance de la tyrosine qui est normalement de l'ordre de 1ml/min augmente et atteint des valeurs de 20 ml/min.[3]

L'importance de la tyrosylurie est soulignée dans toutes les observations.

Chez certains malades la tyrosine est majoritaire et elle peut représenter jusqu'à 79% de la tyrosylurie. Chez d'autres l'acide parahydroxyphényl-lactique prédomine.

#### d- Présence de l'inhibiteur de succinyl acétone :

Le terme « inhibiteur » désigne l'ensemble des métabolites qui s'accumulent dans la Tyrosinémie Type I et inhibent l'activité de l'enzyme delta aminolévulinate déshydratase, le succinyl acétone est l'un de ces composés.

La présence de l'inhibiteur est pathognomonique de la T.H.T.1, la présence de succinyl acétone est une aide diagnostique importante puisque la Phénylalanine (PHE) la Tyrosine (TYR) et la Méthionine (MET) peuvent chacune être élevée de façon non spécifique dans d'autres blocs métaboliques. Cet inhibiteur permet un dépistage sanguin néonatal. [17]

Il existe une excrétion abondante urinaire d'acide delta amino-lévulinique, de succinyl acétoacétate, de succinyl acétone dont la mise en évidence est facilitée par la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. [18]

### e- Syndrome de tubulopathie complexe :

Il apparaît souvent après la cirrhose mais peut parfois être contemporain de celle-ci.

Les anomalies retrouvées sont :

- une protéinurie positive, mais elle est discrète, intermittente et de type tubulaire.
- La glycosurie sans hyperglycémie, elle aussi, modérée et intermittente. Elle s'associe parfois à une fructosurie et à une galactosurie.
- L'hyper-amino-acidurie est globale, l'élimination de la TYR est prépondérante, mais il existe une hypertyrosinémie.
- L'hyperphosphaturie s'accompagne d'une diminution du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphores et d'une hypophosphatémie.

D'autres perturbations tubulaires peuvent survenir :

- un défaut de concentration des urines responsable d'accidents de déshydratation.
- Une acidose hyperchlorémique avec baisse de bicarbonates.
- Une hypokaliémie.

Cette tubulopathie complexe réalise le plus souvent un véritable syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI. [3] [19]

- une glomérulopathie progressive : qui peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Le caractère de l'atteinte rénale est une question d'importance pratique pour ces malades qui auront éventuellement une transplantation (greffe hépatique voire greffe hépatique et rénale). [20]

### f- Autres perturbations :

- *Une stéatorrhée avec des selles abondantes et malodorantes est souvent notée. Il est possible que cette perturbation soit la conséquence de l'insuffisance hépatique.*
- *Des troubles du métabolisme de l'acide citrique caractérisés par une hypocitratémie avec hypercitraturie.*
- *Une hypoglycémie, une diminution de la céruléoplasmine ont également été signalées.*

L'hypoglycémie semble toujours être retrouvée dans les formes précoces. Elle répond tardivement à l'injection du glucagon et reflète assez fidèlement le degré de l'insuffisance hépatique. [3] [20]

- *Une persistance dans le sang circulant d'Alpha-fœto-protéine (AFP) :*

La cirrhose tyrosinémique a le caractère d'être associée à un phénotype hépatique fœtal : le foie exprime une gamme de protéines embryonnaires, dont l'A.F.P. [21]

La relation entre les niveaux d'A.F.P et la vitesse d'évolution de cette maladie vers la cirrhose demeure conjoncturelle, de plus, ce ne sont pas nécessairement les malades avec carcinome hépatocellulaire qui présentent les niveaux d'AFP les plus élevés. [22] [23]

Cette constatation a été mise en profit en clinique pour le dépistage de la maladie. [24].

### III. ANATOMOPATHOLOGIE

#### 1-Examen macroscopique :

Les téguments sont pâles et légèrement jaunâtres, mais rarement très ictériques. L'abdomen est proéminent et les tissus sont généralement œdémateux en particulier à la face et aux membres inférieurs, les pétéchies sont fréquentes à la peau, constantes sur les surfaces sèches et on note parfois des hémorragies gastro-intestinales, manifestation plus sévère de l'hypoprothrombinémie. Cependant à l'exception de l'œdème et des phénomènes hémorragiques, les trouvailles autopsiques se limitent pratiquement au foie et au rein.

##### a- Le Foie :

Il est en général augmenté de volume, il présente une surface finement irrégulière et le parenchyme est ferme sans être réellement induré : il est d'une teinte brun-jaunâtre et paraît un peu plus pâle que la normale. On distingue souvent de petits foyers nodulaires de 1 à 3 cm de diamètre, plus pâles et plus mous que le parenchyme avoisinant, distribués de façon très irrégulière et quelques fois visibles sous la capsule. [1]

##### b- Les Reins :

Ils sont deux à trois fois plus gros que la normale, la capsule rénale est tendue et le parenchyme est mollassé et œdémateux, les délimitations architecturales sont difficiles à distinguer.

## 2-Examen microscopique :

Les anomalies objectivées se limitent elles aussi pratiquement au foie et aux reins, elles sont presque toujours superposables. D'autres lésions tissulaires se rencontrent occasionnellement au niveau du pancréas et du cerveau.

### a- Le Foie :

Les changements hépatiques sont caractérisés par une fibrose lâche et diffuse, à la fois intra et extra-lobulaire, et qui déforme l'architecture hépatique par une infiltration inflammatoire diffuse et relativement sévère à prédominance lymphocytaire et monocytaire par une dégénérescence cellulaire diffuse, vacuolaire et granuleuse et d'intensité variable, par une stase biliaire enfin visible sous forme d'abondants pigments intracellulaires et très souvent aussi sous l'aspect de véritables lacunes biliaires.[1]

### b- Les Reins :

Présence d'un œdème interstitiel et une dilatation remarquable d'un grand nombre de tubules, généralement associés à une légère dégénérescence granuleuse et vacuolaire de l'épithélium. De façon inconstante on trouve quelques dépôts calciques dans les tubules collecteurs ou quelques cylindres granuleux et pigmentaires.

Par ailleurs (tableau 3) dans 60% des cas environ. Il existe en plus une hyperplasie notables des îlots de Langerhans, on note parfois des phénomènes de dégénérescence neuronale au niveau du cerveau.

Tableau 3 : Résumé des lésions histopathologiques trouvées dans la Tyrosinémie  
Type I [1]

Essentielles : Foie	Accessoires
<p>Atteinte sévère et précoce, située au début à mi-chemin entre l'hépatite et la cirrhose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dégénérescence cellulaire</li> <li>- réaction cellulaire</li> <li>- réaction inflammatoire</li> <li>- fibrose lâche.</li> <li>- quelques nodules de régénérescence</li> <li>- évolution vers la cirrhose nodulaire franche</li> </ul>	<p>Rein : néphrose tubulaire variable pancréas : hyperplasie des îlots de (60% des cas) cerveau : dégénérescence neuronale muscle : dégénérescence et régénérescence (1 cas étudié)</p>

## IV. EPIDEMIOLOGIE

Sur le plan mondial, la Tyrosinémie type I touche environ un sur 100.000 à 120.000 naissances. En raison de la nature contradictoire et confuse de sa présentation clinique, on estime que moins de 50% des patients sont diagnostiqués pendant leur vie.

Deux régions du monde ont une fréquence plus élevée que prévu de la Tyrosinémie de type I en raison de la fréquence accrue de certains variants pathogènes résultant d'un effet fondateur :

- En Norvège et en Finlande, la prévalence des naissances est estimée à un sur 74.000 et un dans 60.000 naissances vivantes, respectivement.
- La prévalence des naissances dans la province de Québec est de 1 dans 16.000. Dans la région du Saguenay-Lac Saint-Jean, au Québec, il est estimé à un dans 1.846 naissances vivantes d'où l'instauration d'un dépistage néonatale systématique. Le phénomène résulte de l'établissement dans cette région vers la fin du 17<sup>ème</sup> siècle de la lignée ancestrale dans laquelle s'est produite la mutation génétique. L'ancêtre commun de tous ces Tyrosinémiques canadiens était originaire d'Igé en France, il aurait débarqué au Québec en 1644. [12]

Au Maroc, la Tyrosinémie Type I est considérée comme étant la deuxième amino acidopathie après la phénylcétonurie.

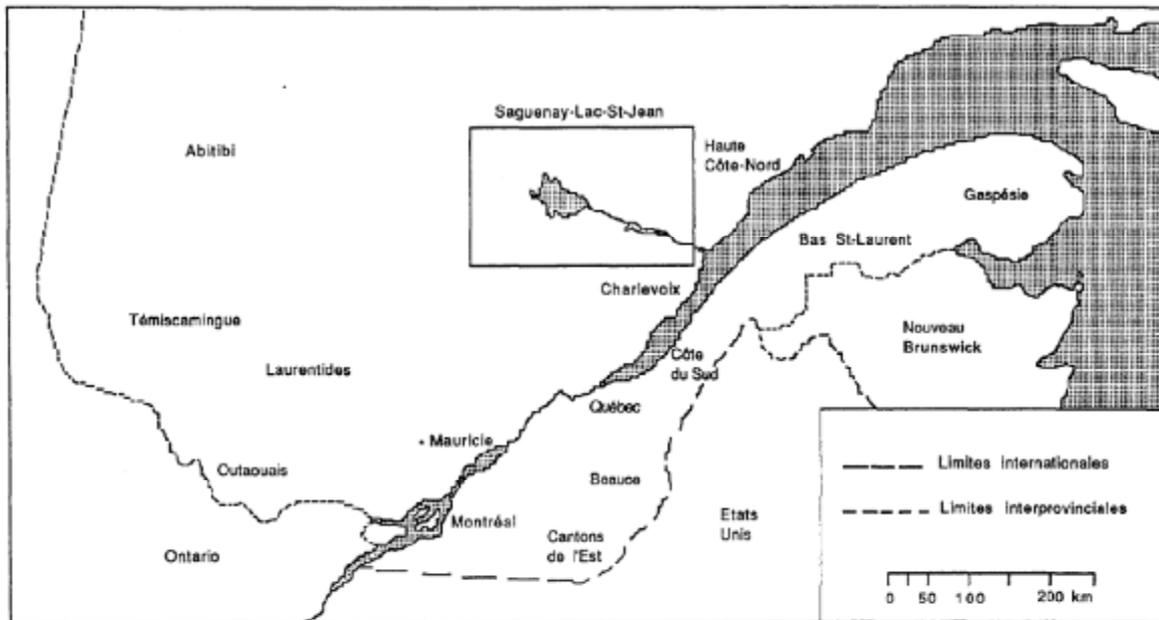


FIGURE 6 : Carte géographique représentant le Québec et la région du Saguenay-Lac-St [ 13 ]

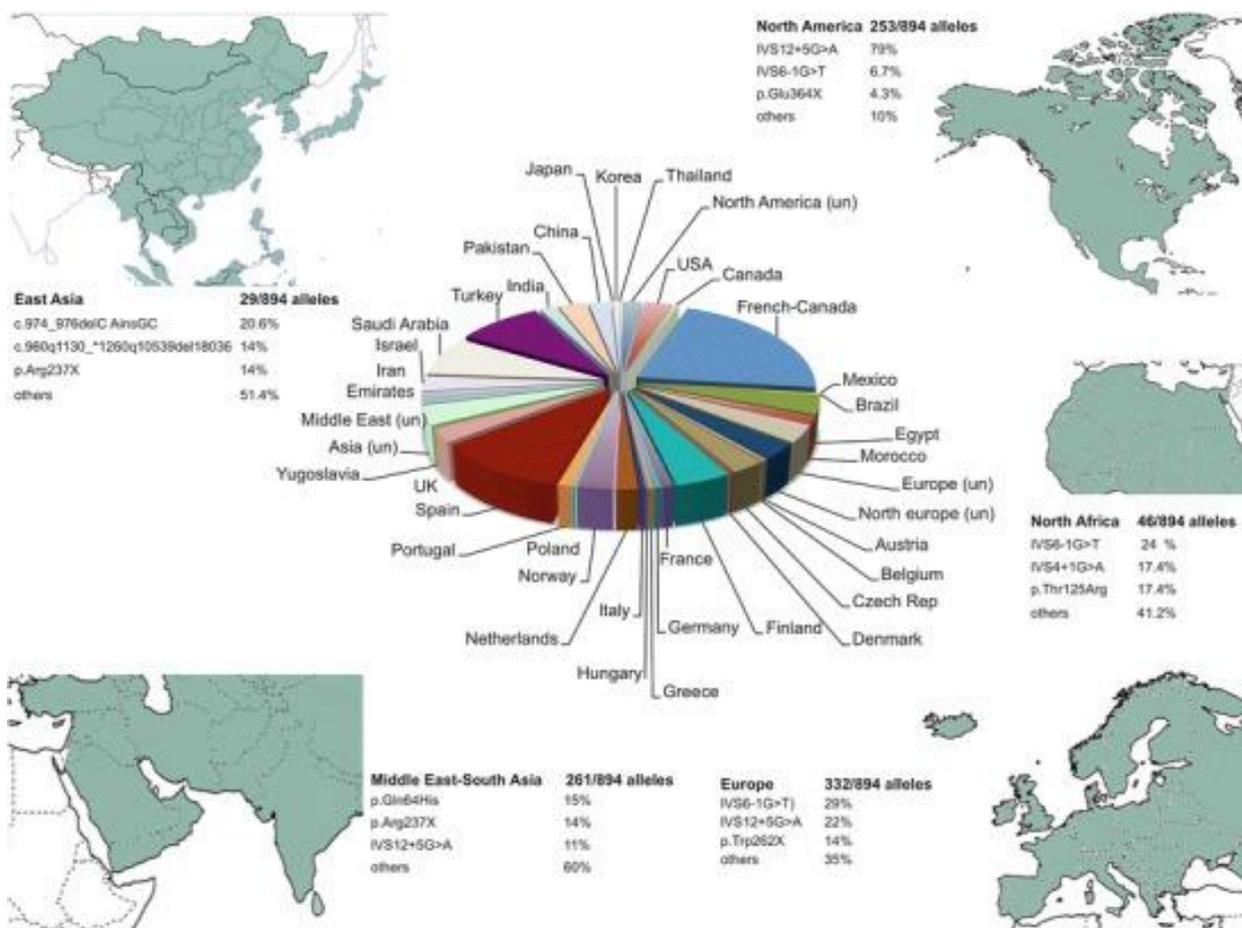


FIGURE 7 : Répartition géographique des allèles HT1 les plus courants qui entraînent des mutations dans le monde entier [14]

## V. DIAGNOSTIC POSITIF

Les troubles cliniques peuvent apparaître dès les premières semaines de la vie. Ils s'installent habituellement de façon progressive, les signes d'appel sont non spécifiques et peuvent exister chez tout nouveau-né malade.

L'enfant est né en règle à terme, après une grossesse normale et par un accouchement eutocique. Il n'y a aucun contexte franc d'infection ni de souffrance fœtale.[1]

De plus, il peut exister des antécédents familiaux particuliers tels que la consanguinité parentale ou les décès néonataux dans la fratrie.

Tous ces éléments doivent faire chercher les signes cliniques spécifiques qui renforcent l'hypothèse du diagnostic de la Tyrosinémie Type I.

Le tableau clinique présenté par cette maladie est celui d'une stagnation pondérale secondaire aux troubles digestifs, l'hépatomégalie, la splénomégalie et moins fréquemment le rachitisme. Il existe parfois une odeur particulière de la sueur et des urines, rappelant le « chou bouilli » et quelques signes particuliers rencontrés dans certains cas : cholestase, gros reins, hypotonie, retard mental sont également mentionnés dans la littérature.[1] [3]

Ces signes cliniques sont représentés par des manifestations cardinales et par des symptômes moins constants.

## A. Signes cliniques :

### 1-Signes cardinaux :

#### a- L'hépatomégalie :

Elle est précoce et constante, on peut la noter dès les premières semaines de la vie, elle s'accompagne de manifestation d'hypertension portale comme la splénomégalie, la circulation collatérale, et l'ascite. Il y'a parfois un subictère cutanéomuqueux dès la naissance.

L'insuffisance hépatique est habituelle, elle se manifeste par une diminution de la protidémie et de la fraction sérum-albumine, par un effondrement de la glycémie et des facteurs de coagulation (prothrombine, proconvertine, facteur antihémophilique).[2] [16]

#### b- Le rachitisme :

Il apparaît après la cirrhose dans la plupart des observations ; les premières constatations cliniques situent son installation à quelques mois après la découverte de l'hépatomégalie. Royer et Bernard l'ont coté à 3 ans et demi, et SKAI et Coll. l'ont constaté au stade terminal de l'affection vers 5 ans.

Inversement, le rachitisme peut apparaître en même temps que l'hépatomégalie : à 5 mois dans le cas de GENTIL et COLL, voire même avant la cirrhose.

C'est un rachitisme important ostéomalacique polyfracturaire parfois, entraînant de grosses déformations du squelette. Il s'accompagne d'une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie et hyperphosphatémie alcaline, la calcémie et la calciurie sont variables mais en règle générale peu modifiées.

Ce rachitisme tend à s'améliorer par de fortes doses de vitamine D (1mg / 24h) ; c'est donc un rachitisme de type vitamino-résistant dans la plupart des cas.[25]

C'est un rachitisme d'origine rénale, secondaire à une tubulopathie qui réalise le plus souvent un véritable syndrome de Toni-Debré-Fanconi.

JEHAN P. et Coll [26] rapportent dans leurs études à propos de 7 cas, que le traitement diététique (régime pauvre en TYR, PHE et en MET) corrige aisément le rachitisme avec un apport quotidien de 2000 à 3000 unités de vitamine D alors qu'il faut de très fortes doses de vitamine D en l'absence de traitement diététique.[26] [27]

## 2-Autres signes :

### a- L'hypotrophie staturo-pondérale :

Elle est souvent primitive, elle se manifeste parfois progressivement.

### b- Les troubles digestifs :

Sont caractérisés par des vomissements, de la diarrhée et une distension abdominale d'installation précoce.[1]

### c- Les troubles hématologiques :

sont fréquents :

- les hémorragies occultes ou évidentes, sont des manifestations d'insuffisance hépatique.
- l'anémie : nécessite parfois des transfusions sanguines.

Nous avons constaté, chez la plus part de nos patients, une anémie à caractère hémolytique, en dehors de toute situation d'hypersplénisme.

- la thrombopénie : est notée dans plusieurs observations, elle est parfois importante (50-80000/mm<sup>3</sup>) et peut révéler d'un mécanisme d'hypersplénisme, mais l'explication n'est pas toujours valable.[3]

### d- Des troubles neurologiques qui sont rarement observés, sont représentés

par :

- une somnolence qui peut conduire au coma.

- rarement des convulsions dans la genèse desquelles intervient une éventuelle hypoglycémie.[27] [28]

LAROCHELLE J. et d'autres auteurs [28] ont documenté l'étonnante sévérité des crises neurologiques. Il s'agit d'épisodes de polyneuropathies périphériques aiguës se manifestant principalement par des paresthésies douloureuses et par une parésie progressive pouvant mener à la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée. Fréquemment, ces crises surviennent à la suite d'une infection banale et semblent liées à l'inhibition du métabolisme de l'acide delta aminolévulinique et du même ordre que dans les porphyries neuropathiques, et pourrait être un facteur étiologique dans les manifestations cliniques de ces crises d'allure porphyrique.

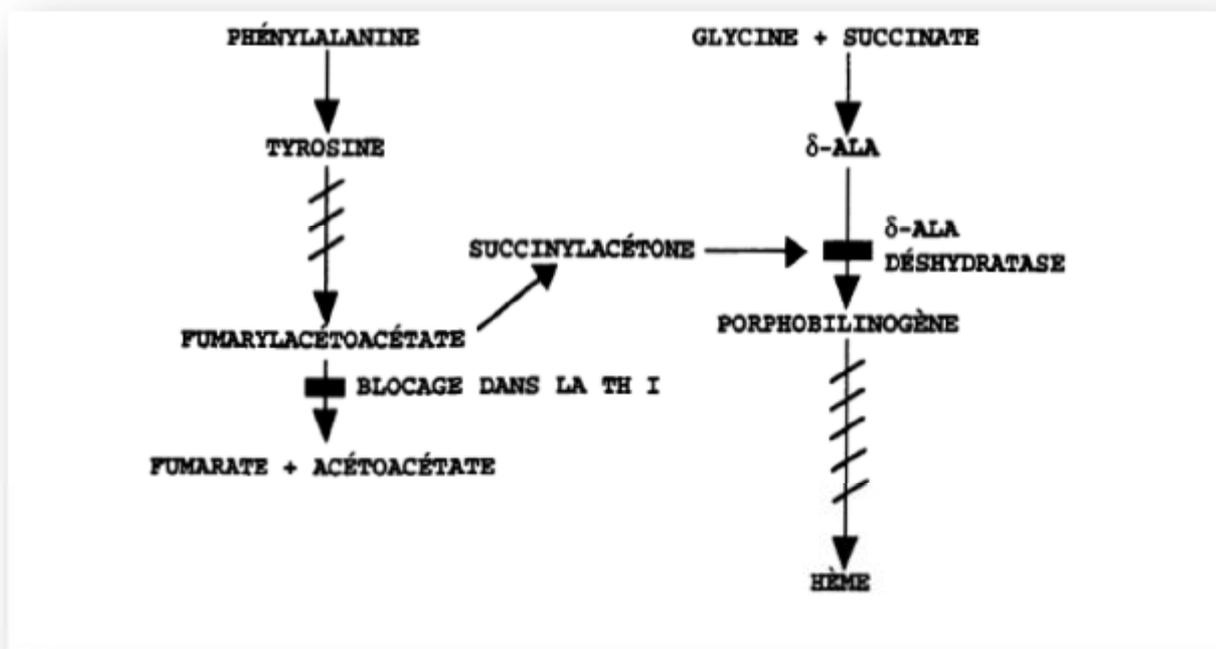


Figure 8 : Interaction entre les métabolites de la dégradation de la tyrosine et le métabolisme de l'hème. [63]

Durant ces crises neurologiques, ont été également notées des épisodes d'automutilation pouvant être associés à des lacérations de la langue ou à la perte de dents par bruxisme et avulsion. Les mesures de la fonction hépatique, au cours de ces épisodes de décompensation neurologique, demeurent comparables aux valeurs antérieurement notées chez le patient en cause.[28]

Une détection précoce et un traitement agressif sont nécessaires chez les patients présentant des décompensations neurologiques, car une insuffisance respiratoire peut s'installer très rapidement durant ces crises et une surveillance étroite est donc indispensable.[28]

e- Le développement psychomoteur :

Il est généralement normal dans la Tyrosinémie Type I mais un retard mental a été mentionné dans certaines observations.[3]

f- Des signes évoquant un trouble du métabolisme des catécholamines et de la mélanine ont parfois été notés.

- signes d'hypertension artérielle transitoire.
- une hyperpigmentation cutanée évoquant la maladie d'Addison.[3]

g- Quelques auteurs décrivent une macroglossie et une myocardiopathie obstructive chez leurs patients tyrosinémiques.

h- Eventuellement une odeur particulière des urines et de la sueur rappelant le « chou bouilli » et attribué à des produits de dégradation de la méthionine.

L'étude clinique et biologique de 62 cas de Tyrosinémie rapportés par LAROCHELLE et Coll., permet d'étudier la fréquence relative des signes cliniques dans la Tyrosinémie Type I.[1] [3].

Tableau 4 : Fréquence relative des signes cliniques dans Tyrosinémie Type I selon l'étude de LAROCHELLE et COLL. [1]

Signes cliniques	Nombre de cas	%
Hépatomégalie	55	90
Odeur particulière	44	71
Splénomégalie	34	55
Troubles digestifs	34	55
Œdèmes	33	53
Hyperthermie	33	53
Ascite	26	42
Méléna	26	42
Hématurie	22	34
Ictère	22	34
Irritabilité	16	26
Teint bronzé	16	26
Signes de rachitisme	12	20
Ecchymoses	12	20
Epistaxis	8	13

## B. Signes biologiques :

### 1-Moyens :

#### a- Non spécifiques :

\*Bilan standard : une numération formule sanguine, un ionogramme urinaire complet avec une fonction rénale, un bilan d'hémostase et un bilan hépatique complet comportant un bilan de cytolysé et un bilan de cholestase.

\*Ionogramme urinaire.

\*Un bilan Phosphocalcique.

\*Dosage de l'alpha fœto protéine.

\*Autres bilans en fonction de l'examen clinique.

b-Spécifique :

Le diagnostic de la Tyrosinémie Type I est confirmé par :

\*La *chromatographie des acides aminés plasmatiques* : elle se fait selon deux méthodes :

Ø Chromatographie sur couche mince : utilisée en 1<sup>er</sup> intention pour diagnostiquer une anomalie de la concentration d'un ou plusieurs acides aminés. Cette méthode est simple et peu coûteuse, mais nécessite beaucoup de rigueur et une grande expérience pour sa réalisation. Elle peut être faussée par certains médicaments comme les pénicillines.

Ø Dosage des acides aminés par chromatographie d'échange d'ions : c'est la méthode de choix pour l'étude des aminoacidopathies, car elle permet d'apprécier de façon quantitative tous les acides aminés et ceci avec une grande spécificité. Cependant elle nécessite un appareillage coûteux.

\**Dosage de la succinyl acétone dans les urines* : il est utilisé comme méthode de diagnostic fiable. Un résultat positif est pathognomonique de la Tyrosinémie Type I. [29]

\**Dosage enzymatique* : si le taux de succinyl acétone est bas, il convient d'étudier l'activité du Fumaryl acétoacétate hydrolase dont le déficit affirme la maladie.

2- Résultats :

\**Signe en faveur de l'atteinte hépatique* :

Ø Elévation de transaminases sériques.

Ø Hyperbilirubinémie mixte, libre ou conjuguée.

Ø Hypoalbuminémie, déficit en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants et hypofibrinémie, parfois signe de C.I.V.D (dont la thrombopénie).[30]

\**Signe en faveur de l'atteinte rénale :*

Ø Signe de tubulopathie proximale avec une glycosurie et/ou calciurie positive.

Ø Protéinurie positive.

Ø une glomérulopathie progressive pouvant entraîner une insuffisance rénale chronique.

\**Signes en faveur du rachitisme :* bilan phosphocalcique perturbé avec une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des phosphatases alcalines élevées.

\**Signes permettant le diagnostic de la maladie :*

Ø Elévation de taux de la tyrosine et de la méthionine plasmatiques.

Ø Présence au niveau plasmatique de métabolites qui inhibent l'activité de l'enzyme aminolevulinate déshydratase surtout le succinyl acétone, dont la présence est pathognomonique de la Tyrosinémie Type I.

Ø Dans les urines, élimination anormalement importante de la tyrosine et ses dérivés (notamment des acides parahydroxyphényl, pyruvique, lactique et acétique), il y a aussi une élimination urinaire importante d'acide delta aminolevulinique et de succinyl acétone. [29]

Ø Le diagnostic repose en dernier ressort sur le dosage enzymatique de la FAH dans les lymphocytes ou dans d'autres tissus (hépatocytes, fibroblaste cutané et aussi amniocytes ce qui rend le diagnostic prénatal possible.) [31]

### C. Signes radiologiques :

#### *Ø Echographie abdominale :*

Elle permet d'objectiver une hépatomégalie, une splénomégalie ou une ascite qui sont très fréquents dans la Tyrosinémie Type I.

Elle permet également de montrer l'atteinte rénale avec des reins augmentés de taille et hyperéchogènes.

*Ø Autres examens radiologiques :* notamment la radiologie standard pour le diagnostic d'un rachitisme associé.

### D- Formes cliniques :[32]

On distingue 2 formes cliniques :

#### a- Forme aigue ou fulminante néonatale :

Elle se caractérise par un début précoce dans les premières semaines de la vie par un tableau d'insuffisance hépatique aigue plus ou moins sévère dont témoignent :

- les troubles digestifs : vomissements, diarrhée.
- les troubles de croissance pondérale.
- les manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses (purpura, ecchymoses, hématomes) et viscérales (digestives surtout).
- les troubles neurologiques.
- une hépatomégalie et splénomégalie.

Le rachitisme n'a pas eu le temps de se manifester.

Il peut exister des signes dissociés, mais parfois ils caractérisent la tubulopathie. [19] [30] [33]

b- Forme chronique :

Bien moins rare, elle se révèle après le premier mois de la vie, elle peut cependant être dépistée dès la période néonatale.

La cirrhose se manifeste aux environs de six mois et selon qu'elle s'accompagne d'une insuffisance hépatique majeure ou modérée, la survie est plus ou moins prolongée. Dans ces formes, le rachitisme de type vitamino-résistant et le syndrome de tubulopathie complexe ont le temps de s'installer avec un certain décalage par rapport à la cirrhose.[29]

Les signes cliniques observés dans cette forme sont :

- \*Un retard de croissance
- \*Une hépatomégalie associée ou non à une splénomégalie.
- \*Très souvent une tubulopathie proximale de Fanconi avec une néphromégalie et une Néphrocalcinose.
- \*L'atteinte hépatique peut rester isolée ou même évoluer de façon latente vers la cirrhose avec risque de survenue du carcinome hépatocellulaire ( à l'adolescence).

## VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

C'est avant tout le diagnostic différentiel d'une insuffisance hépatocellulaire, d'un rachitisme vitamino-résistant et d'une tubulopathie proximale complexe. [3]

### 1. Les formes aiguës:[34] [35]

A la période néonatale et chez les jeunes nourrissons, on évoque les autres affections responsables d'atteinte hépatique et de tubulopathie à savoir la galactosémie, la fructosémie, la glycogénose et les maladies mitochondriales.

Chez les enfants et dans les formes chroniques on évoquera la maladie de Wilson et les différentes causes de rachitisme vitamino-résistant.

#### a) La Galactosémie :[36]

La galactosémie est un groupe de maladies caractérisées par des anomalies du métabolisme du galactose. La forme classique est une maladie sévère avec insuffisance hépatocellulaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le traitement est basé sur le régime sans lactose. Malgré un régime strict, à long terme, les complications sont fréquentes et peuvent inclure un retard mental et un dysfonctionnement ovarien.

#### b) La fructosémie : [64]

Le fructose est métabolisé dans le foie par 3 enzymes: fructokinase, aldolase B, et triokinase. L'intolérance au fructose est causée par le déficit en aldolase B. Les patients atteints sont asymptomatiques jusqu'à ce que le fructose, le saccharose, ou le sorbitol, soient introduits dans le régime alimentaire. La présentation peut inclure une hypoglycémie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, et de la léthargie après l'ingestion de fructose. Les patients non diagnostiqués peuvent développer une maladie hépatique (hépatite fulminante parfois) et une tubulopathie

rénale. Ces patients développent une aversion pour les aliments sucrés et s'imposent instinctivement une diète sans fructose.

c) La glycogénose : [3]

Des déficits enzymatiques dans les voies de synthèse ou du catabolisme du glycogène, principalement dans le foie ou le muscle, sont responsables de ce groupe de maladies. En théorie, toutes les glycogénoses hépatiques sont corrigibles par transplantation hépatique, mais les indications de greffe restent limitées aux patients atteints d'insuffisance hépatique chronique, avec tumeurs hépatiques, ou imparfaitement contrôlés médicalement. Les glycogénoses hépatiques comprennent les types I, III, IV, VI et IX. Les 2 dernières conditions sont des formes à présentation clinique moins sévère.

La glycogénose type I se manifeste par des hypoglycémies avec une hépatomégalie sans insuffisance hépatique.

d) Les maladies mitochondriales

Ø Maladies de la chaîne respiratoire

Les maladies mitochondriales peuvent atteindre un ou plusieurs organes, sans relation apparente. Elles sont liées à une dysfonction de la chaîne de transport d'électrons, et donc de l'oxydation finale des substrats. La surcharge en métabolites non oxydés se manifestera surtout après le repas: acidose lactique post prandiale, élévation des corps cétoniques, élévation de l'alanine, parfois hypoglycémies. Sur le plan hépatique, les maladies mitochondriales peuvent évoluer par poussées fluctuantes d'insuffisance hépatique, vers une cirrhose ou un cancer du foie.

### Ø Maladies de la B-oxydation des acides gras

Il s'agit d'un vaste groupe de maladies dont la présentation peut inclure une atteinte hépatique.

La plupart des molécules de transport et des enzymes impliqués dans la captation mitochondriale des acides gras ou leur bêta-oxydation, peuvent être affectées d'anomalies génétiques. Il en résulte une dégradation insuffisante des acides gras non estérifiés et la survenue d'une stéatose micro-vésiculaire hépatique. La principale atteinte constitutionnelle de la bêta-oxydation des acides gras est liée au déficit de l'acyl-CoA déshydrogénase à chaîne moyenne (MCAD). Le diagnostic se fait grâce à l'analyse des acides organiques urinaire et des acylcarnitines sanguines.

#### e) La maladie de Wilson :

La maladie de Wilson est une maladie génétique secondaire liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme et se manifestant par des atteintes du foie et du système nerveux. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Les symptômes cliniques apparaissent rarement avant l'âge de cinq ans. La céruloplasmine plasmatique est typiquement en dessous de 30 % de sa valeur normale.

## 2. Les formes chroniques :

Le diagnostic différentiel se fait avec les différentes étiologies du rachitisme vitamino-résistant. [3]

Le diagnostic, en est facile devant le caractère isolé des signes cliniques de rachitisme, l'absence d'hépatomégalie et de manifestations de tubulopathie complexe.

Parmi les étiologies, on distingue :

- Ø Défaut d'absorption de la vitamine D : la maladie cœliaque, la mucoviscidose.
- Ø Troubles du métabolisme de la vitamine D : héréditaire (type I ou type III) ou acquise (insuffisance rénale chronique)
- Ø Troubles du métabolisme du phosphore : rachitisme hypophosphatémique, déficit phosphoré des nouveau-nés prématurés.

## VII. TRAITEMENT

### A-Régime alimentaire : [37]

#### 1-intérêt du régime :

La base du traitement usuel de la Tyrosinémie Type I est un régime pauvre en tyrosine (TYR) et en phénylalanine (PHE) assurant un apport adéquat en calories, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Néanmoins l'apport en PHE et TYR doit satisfaire les besoins de croissance et de développement. Des apports combinés en PHE et TYR de 600 à 800 mg/j couvrent habituellement ces besoins. Cependant le traitement doit être individualisé [20]. Il est difficile de fixer des règles immuables en matière de diététique de la Tyrosinémie Type I, chaque cas pose un problème particulier qui sera résolu par une stricte surveillance biologique des taux de ces acides aminés sanguins que l'on doit ramener à des chiffres physiologiques.

L'objectif du régime consiste à :

- Ø Maintenir des taux sanguins de tyrosine inférieurs à 400 micromoles par litre pour éviter les complications secondaires à des taux élevés de tyrosine dans le sang. Ceci, tout en garantissant le besoin journalier en protéines naturelles tolérées,
- Ø Avoir des apports nutritionnels suffisants pour obtenir une croissance staturo-pondérale normale et assurer un bon développement psychomoteur.

#### 2-Principes du régime :

- Ø *RÉGIME LIMITÉ EN PROTÉINES NATURELLES CORRESPONDANT STRICTEMENT AU BESOIN JOURNALIER :*

Afin de contrôler les apports en tyrosine et en phénylalanine, son précurseur. En effet la tyrosine n'est pas un acide aminé indispensable mais il est produit par l'hydroxylation (transformation) de la phénylalanine, lui-même indispensable. (Phénylalanine = 4 à 5 % des protéines animales et 2 à 3 % des protéines végétales)

Le besoin journalier en « protéines naturelles tolérées », à savoir environ 6 à 12g de protéines alimentaires par jour, sera prescrit jusqu'à l'âge de 6 ans, puis réévalué régulièrement. Les « tolérances » peuvent varier légèrement d'un enfant à l'autre, et doivent donc être testées.

Ø *ÉVITER LES CARENCES INDUITES :*

▼ En acides aminés :

Prescrire un mélange d'acides aminés (AA) dépourvu de tyrosine et de phénylalanine = protéines de substitution, afin de fournir la quantité de protéines suffisante (tous les AA indispensables ou non) pour assurer une croissance normale, car le besoin en protéines nécessaires à la croissance n'est pas couvert par la quantité de protéines naturelles tolérée.

▼ En minéraux, vitamines et oligoéléments :

Ces mélanges permettent également de couvrir les besoins en micronutriments (minéraux, vitamines, oligoéléments normalement apportés par les protéines de l'alimentation, ici en quantité insuffisante).

▼ En énergie

Régime normo-calorique afin d'assurer la totalité de l'apport « recommandé », avec une répartition normale en graisses et en sucres.

3-composition du régime :

Tableau 5 : résumant la composition du régime. [37]

Aliments strictement interdits	Aliments permis à volonté	Aliments contrôlés
<p>-Toutes les Viandes quelles qu'elles soient : blanches, rouges, volailles..., en boîtes</p> <p>-Toutes les charcuteries : pâtés, saucissons, rillettes, sans oublier le jambon cuit, jambon de pays, jambon à l'os...</p> <p>-Tous les poissons : plats, gras, maigres, les poissons en boîtes : thon, sardines, anchois, les poissons fumés, les œufs de poissons</p> <p>-Tous les coquillages, crustacés : crevettes, moules, palourdes...</p> <p>-Tous les œufs : de poule, de caille... ou les plats faits avec des œufs : crèmes, flan, quiche.....</p> <p>-Tous les laits et produits laitiers (sauf s'ils sont prescrits en certaines quantités dans le régime de votre enfant) : fromages, fromages blancs, yaourts...</p> <p>-Toutes les céréales : blé, orge, avoine... et les produits qui en découlent</p> <p>-Tous les légumes secs : lentilles, pois, pois chiche, haricots rouges, haricots blancs...</p> <p>-Tous les fruits secs et /ou oléagineux.</p> <p>-Certaines friandises : nougats, caramels faits avec du lait, confiseries à base de gélatine.</p> <p>-Toutes les boissons et tous les aliments édulcorés à l'aspartam dits "light" ou "zéro".</p>	<p>-Tous les corps gras (Lipides) : tous les beurres salés ou doux, toutes les huiles, toutes les margarines dites « végétales ».</p> <p>-Tous les sucres et produits sucrés (Glucides) : sucre sous toutes ses formes : sucre en poudre, sucre cristallisé, sucre en morceaux, sucre vanillé, sucre roux, sucre glace, sucre candi, caramel liquide, sucettes aux fruits et bonbons aux fruits, sucres d'orge, pâtes de fruits naturelles, bonbons à la menthe, bonbons au miel et liste des bonbons sans gélatine et sans lait fournie par votre diététicien.</p> <p>-Toutes les confitures et gelées à la pectine,</p> <p>-tous les miels liquides, onctueux, solides.</p> <p>-Toutes les boissons sucrées : sirops, sodas, limonades (non sucrées à l'aspartame)</p> <p>-Certaines farines exclusivement à base d'amidon : maïs, manioc, riz, pommes de terre, féculé de pommes de terre...</p> <p>-Tous les condiments : sel, poivre, vinaigre, épices : thym, laurier, cumin, cerfeuil, cannelle...</p> <p>-Certains produits hypoprotidiques.</p>	<p>- Lait infantile ou lait de vache en petite quantité</p> <p>- Certains fromages fondus en portions individuelles et laitages (voir liste d'équivalences)</p> <p>- Légumes verts frais ou en petits pots</p> <p>- Soupes et potages du commerce</p> <p>- Certains fruits frais ou au sirop</p>



#### 4-Principe du système de part : [38]

Le régime est pauvre en phénylalanine : il doit apporter à la personne la stricte quantité de phénylalanine indispensable au bon fonctionnement de son organisme, mais pas plus. L'apport minimum de phénylalanine nécessaire par jour est fourni par des aliments naturels. En pratique, l'apport en phénylalanine est basé sur un système de parts, une part d'aliment naturel apportant une quantité connue de phénylalanine (20 mg). Il existe des tableaux d'équivalence entre les parts de phénylalanine et les quantités des aliments naturels. Chaque personne doit adapter la quantité des aliments naturels qu'elle mange en fonction du nombre de parts de

phénylalanine qu'elle est autorisée à prendre et qui dépend de sa tolérance en phénylalanine.

Tableau 6 : Régime des phénylcétonuriques, poids des légumes frais crus épluchés ou cuits (système des parts pondérales). [37]

LÉGUMES FRAIS (crus et épluchés sauf indiqués)								
Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines	Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines	Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines
Artichauts	15	30	Évêque	10	30	Asenit	15	30
Asperges	30	45	Coeur de palmier	20	40	Pommes de terre	20	50
Aubergine	55	120	Concombre	100	150	Porreau	35 (65 cuits)	65 (125 cuits)
Avocat	10	50	Coriandre	175	350	Pois plats, gourmands	20	35
Banane plantain	75	120	Courgettes	45	85	Peiron	70	115
Bette	20	55	Cresson	55	40	Pousses bambou	35 cuites	60
Betterave	40	60	Échalote	30	40	Radis noir	100	170
Bollet, charlotte, girèle	30	40	Épinard	15	35	Radis rose	85	150
Brocoli	15	35	Fenouil	100	70	Rafar	45	35
Carotte	55 (100 cuites)	110 (160 cuites)	Frites	10	25	Rutabaga	60	80
Celeri branche	100 (85 cuits)	145	Germe de soja	25	50	Salade chinoise	30	80
Celeri rave	40	60	Gombo	30	50	S.Cresson	15	45
Côpe, picurète	20	25	Haricots verts/beurre ou plats	25 (35 cuits)	40 (70 cuits)	S.Échalote	90	110
Champignons de P.	20	30	Igname	30	65	S.Feuille vigie	25	55
Châtaigne ou marron	25	60	Maïs	15	35	S.Silberg, S.Laitue, S.Romaine	30	80
Chou Blanc	65	70	Manioc	45	70	S.Mâche	20	50
Chou de Bruxelles	20	30	Navet	120 (140 cuits)	110 (150 cuits)	S.Oseille	15	50
Chou de Chine	45	85	Oignon	65	100	S.Pourpier, S.Stroble, S.Trévis	30	80
Chou rouge	80 (40 cuits)	70	Oseille	15	50	Salsifis noirs	100 (40 cuits)	70
Chou vert frisé	10	30	Panais	35	75	Taro	25 (70 cuits)	65 (200 cuits)
Chou fleur	30	50	Patate douce	20	60	Tonate	90 (70 cuits)	110 (100 cuits)
Chou fleur vert	20	35	Patison	45	85	Tonate concentré	25	30
Chou nave	50	60	Persil	15	35	Tonate coals	55	60
Chou romanesco	20	30	Petits pois	10	20	Topinambour	35	50
Citrouille, potiron	60 (85 cuits)	100	Piment	30 (60 cuits)	50 (120 cuits)			

### 5- résultats du régime :

L'efficacité de ce régime diététique pauvre en TYR et en PHE et éventuellement pauvre en Met n'apparaît que partielle. Malgré ce régime qui peut entraîner une amélioration clinique et biologique, l'évolution, bien que prolongée reste constamment mortelle.

Le régime est efficace sur l'atteinte tubulaire rénale mais son action sur la cirrhose est plus difficile à apprécier [31] d'où l'intérêt de la transplantation hépatique qui est considérée comme le traitement ultime de la Tyrosinémie Type I.[38]

Les effets de ce régime sont évidents sur les signes cliniques, l'irritabilité disparaît, la croissance staturale démarre, l'hépto-splénomégalie diminue, le rachitisme se répare. De point de vue biologique, la Tyrosinémie et la tyrosylurie s'atténuent et se normalisent. On note simultanément la correction des autres perturbations biologiques appartenant au syndrome de tubulopathie : la phosphorémie s'élève, la phosphaturie régresse, l'acidourie se répare et la glycosurie disparaît.[3][19]

Cependant les niveaux plasmatiques de l'inhibiteur demeurent élevés.[22]

Dans l'étude à propos de 7 cas apportée par P.JENAN. ; M.BUCHMAN et M.ODIEURE [26], les Tyrosinémiques soumis à la diète pauvre en TYR et en PHE et MET présentent un tableau clinique tout à fait comparable aux données de la littérature.

L'effet d'un tel régime est habituellement favorable sur l'état général, la reprise pondérale et l'atteinte tubulaire rénale, le rachitisme est alors aisément

corrigé avec un apport quotidien de 2000 à 3000 unités de Vitamine D alors qu'il faut de très fortes doses de vitamine en l'absence de traitement diététique.

L'ensemble de ces résultats confirme à cet égard ceux de la littérature, on observe un retour à la normale du taux sanguin de la tyrosine et de la phénylalanine avec des apports quotidiens d'environ 200 mg de chacun de ces deux acides aminés.

Le seuil de tolérance alimentaire à ces acides aminés, calculé en mg/jour reste identique au cours de l'évolution, posant en générale de difficiles problèmes d'équilibre diététique lorsque l'enfant devient plus âgé. Des ajustements sont souvent nécessaires lors de périodes intercurrentes pathologiques. L'effet d'un tel régime sur l'atteinte hépatique est plus discuté.[40]

L'atteinte hépatique chez ces 7 enfants a, dans l'ensemble, été peu influencée par le régime. Celui-ci n'a permis aucune stabilisation du processus cirrhotique et tous les enfants sont décédés entre l'âge de 5 mois et 4 ans dans un tableau d'insuffisance hépatique, précipitée ou non par une infection intercurrente. Il est vrai que la méthioninémie n'est normalisée que chez 4 de ces 7 enfants. L'alpha foeto-protéine est resté présente tout au long de l'évolution, même après normalisation de la méthioninémie.

Même si le régime pauvre en méthionine ne semble pas avoir d'effet appréciable sur l'évolution à moyen et long terme de la maladie hépatique, on peut néanmoins noter que les quelques poussées de décompensations ascitiques observées en cours d'évolution ont paru coïncider avec des périodes de moindre contrôle de taux sanguins des acides aminés. Le taux du facteur V, pris ici comme témoin du fonctionnement hépatocellulaire, semble avoir varié inversement aux taux de la Méthionine.

6-Conduite du régime :[37]Ø Avant la diversification :

Cet apport est fourni soit par le lait de la mère (1 à 1,2 g de protéines/100ml) soit par une préparation pour nourrisson (lait infantile 1er âge, la moins riche possible en protéines (1,2 à 1,4 g de protéines/100ml).

Pour compléter l'apport protéique et calorique, il est nécessaire d'y adjoindre un mélange d'AA (sans tyrosine et sans phénylalanine), sous forme de « substitut spécifique du lait » pour le nourrisson afin d'atteindre l'apport protéique global recommandé de : 1,5 à 2 g de protéines/kg/jour.

Les besoins en minéraux, vitamines et micronutriments seront ainsi également couverts. En fonction de la composition du mélange choisi, les apports caloriques sont réajustés pour obtenir une alimentation équilibrée.

Ø Au moment de la diversification : La diversification débute vers 6 mois, comme tout nourrisson.

o Du fait des teneurs élevées en protéines d'un grand nombre d'aliments, beaucoup sont interdits :

\* Aliments riches en protéines animales : toutes les viandes (y compris les volailles), poissons, œufs, charcuteries (y compris le jambon), les laits et tous leurs dérivés (laitages, fromages)...

Selon la tolérance, des fromages « gras et peu protéiques » comme le fromage fondu en portion individuelle, contenant moins de 2 g de protéines par portion, peuvent être autorisés en quantité limitée à la place du lait infantile.

\*Aliments riches en protéines végétales : céréales et tous leurs dérivés, farines, pains divers, biscuits, pâtes, semoule, riz, légumes secs, légumineuses etc..

- \* Aliments pauvres en protéines végétales : En pratique, au moment de la diversification, l'introduction progressive des fruits et des légumes y compris les pommes de terre, se fera au détriment d'une partie de la préparation pour nourrisson, tout en respectant ce même apport de protéines tolérées.
- o Du fait de leur teneur faible en protéines et phénylalanine, les aliments les plus pauvres sont prescrits en quantité contrôlée et pesée. La quantité indispensable de « protéines naturelles tolérées » correspond alors au besoin journalier de chaque enfant.

Ø *Chez le grand enfant :*

Le principe de l'alimentation de l'enfant plus grand est identique à celui du petit, après la diversification. Le choix du mélange d'AA est modifié en fonction de l'âge, des goûts...

La croissance est accrue durant la petite enfance, puis ralentit ensuite progressivement, elle ne nécessite donc pas beaucoup plus de « protéine naturelle » chaque jour car la tolérance protéique n'augmente que faiblement.

En parallèle, les besoins dans tous les autres nutriments vont s'accroître, en fonction de l'âge. La quantité du mélange d'acides aminés augmentera donc par palier en fonction de l'âge.

L'alimentation doit pouvoir calquer les repas normaux pour permettre une insertion familiale et sociale, la plus acceptable possible ! Pour cela, il est indispensable d'introduire dans les repas quotidiens tous les aliments hypoprotidiques et énergétiques *existants*.

Les pâtes, riz, semoules, farines hypoprotidiques et biscuits, bonbons, chocolat hypoprotidiques, permettent de :

- Remplacer les « aliments normaux » dans leur aspect visuel
- Fournir l'énergie suffisante et nécessaire, pour compléter un régime strict.
- faire des recettes : pour cela, il est possible de se servir des compositions moyennes des produits.

### B-Traitement symptomatique :

Adapté à chaque cas et à chaque moment de l'évolution de la maladie, il comprend :

- Ø La transfusion par le plasma frais congelé, les culots globulaires ou plaquettaire en fonction de l'atteinte hématologique.
- Ø le traitement du rachitisme, par vitamine D à des fortes doses qui peuvent être important dans les formes chroniques de Tyrosinémie Type I ou mieux par le 1,25 Di OH cholécalciférol.
- Ø Le traitement de l'acidose hyperchlorémique.
- Ø Le traitement de l'hypokaliémie...

### C-Traitement par NTBC (2 nitro-4- Trifluoromethyl-benzoyl 1, 3 cyclohexamédione) :[37] [41]

Le NTBC ou la nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphényl-pyruvate di-oxygénase, une enzyme en amont de la fumaryl acétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine [42] [43]. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients avec Tyrosinémie Type I, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maléyl acétoacétate et le fumaryl acétoacétate.

Il se présente sous la dénomination ORFADIN avec deux présentations : une suspension et des comprimés.

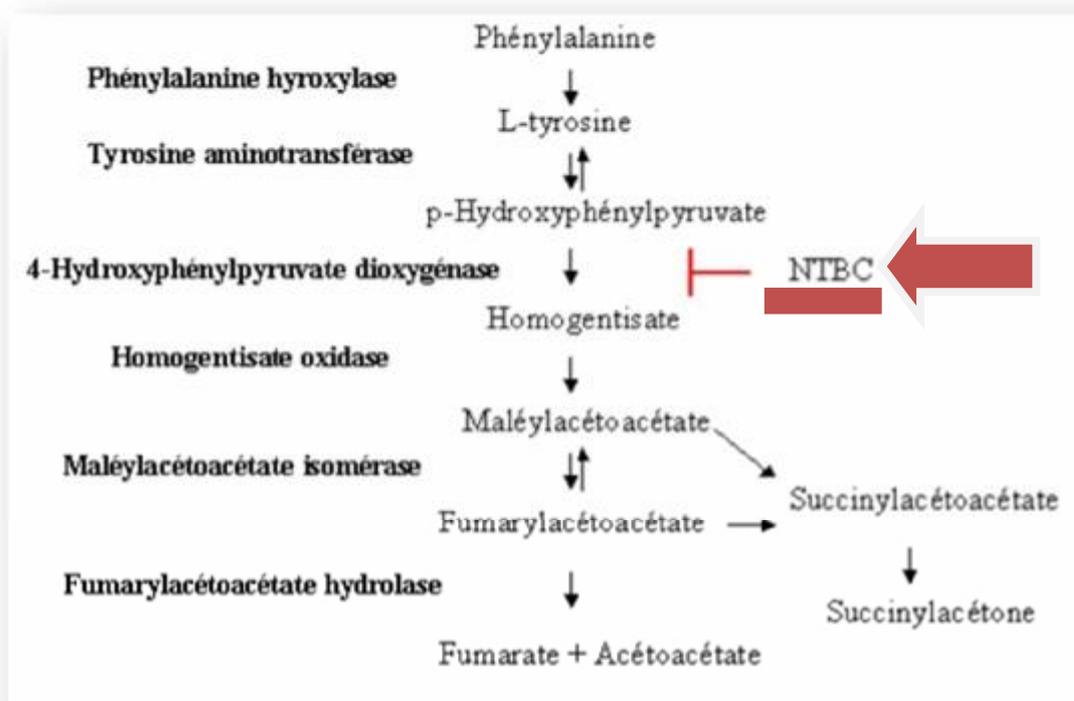


Figure 9 : Action de la NTBC sur le métabolisme de la Tyrosine.

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg de poids corporel /jour, divisée en deux prises à administrer par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient [44].

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinyl acétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alpha foeto-protéine. Si la succinyl acétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel /jour divisée en 2 prises. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids corporel /jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients. En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Les effets secondaires sont résumés dans le tableau suivant : [45]

Tableau 7 : Principaux effets secondaires de la NTBC (MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie
	Peu Fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie, douleur oculaire
	Peu Fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu Fréquent	Dermatite exfoliative, rash érythémateux, prurit

Par comparaison aux contrôles historiques, on peut constater que le traitement par la nitisinone, associé à un régime alimentaire restreint, donne une plus grande probabilité de survie dans tous les phénotypes de la Tyrosinémie Type I [46].

Il a été mis en évidence que le traitement par la nitisinone réduit le risque de survenue d'un hépatome (risque 2,3 à 3,7 fois moindre) lorsqu'il est comparé aux données historiques avec régime alimentaire seul.

### D-Transplantation hépatique :

Dans le passé, un régime alimentaire et de la transplantation de foie étaient les seuls traitements pour la Tyrosinémie Type I.

Ø *Généralités sur la transplantation hépatique dans les Maladies héréditaires métaboliques (M.H.M) : [47]*

La transplantation hépatique est le traitement de nombreux enfants dont la vie est fortement altérée ou menacée à court terme, par une erreur innée du métabolisme dont fait partie la Tyrosinémie Type I qui fait l'objet de notre travail.

Bouleversant l'hépatologie pédiatrique, ce traitement a mis l'accent sur la nécessité de mieux connaître le cours naturel des différentes maladies hépatiques de l'enfant afin de choisir, en particulier le moment le plus adapté pour la transplantation.[48]

Malgré la complexité du procédé, de nombreuses complications, chirurgicales infectieuses ou immunologiques, et des suites parfois longues et pénibles pour l'enfant et sa famille, les résultats sont dans l'ensemble bons.[47]

Chez l'enfant les M.H.M représentent 12% des indications de la transplantation hépatique. [48]

Si les premiers candidats porteurs de M.H.M avaient tout un retentissement hépatique léthal à court terme (cirrhose, IHC sévère, risque de développer un hépatome), actuellement, devant le bon pronostic de la transplantation du foie 84% survivent à 1 an. [49]

Pour cela il faut apprécier pour chaque cas la qualité de vie, le retentissement psychologique et social à moyen et long terme et les risques respectifs liés à la M.H.M sous traitement conventionnel et liés à la Transplantation hépatique (mortalité opératoire rejet du greffon, complications du traitement immunosuppresseur).[50]

Le problème d'une indication en temps utile est posé pour les déficits enzymatiques dont les conséquences sont souvent lourdes à long terme, il faut tenir compte de nombreux paramètres.

*Ø Indication de la transplantation dans la Tyrosinémie Type I :*

- Echec du traitement médical et diététique.
- Absence de normalisation ou ré ascension de l'alpha fœto-protéine.
- Hépatocarcinome cellulaire ou nodules dysplasiques (formes de diagnostic tardif).
- Mauvaise qualité de vie.

Dans l'expérience de paradis et coll. [51]portant sur 9 enfants transplantés aucun enfant tyrosinémique transplanté n'a présenté de crise neurologique après greffe. L'évolution post greffe des autres organes et notamment celle du rein demeure un point d'interrogation.[22]

## VIII. EVOLUTION

Les formes aiguës néonatales évoluent en règle vers la mort en quelques semaines ou mois et quand l'évolution se prolonge, elle se fait vers un tableau de cirrhose et d'une atteinte tubulaire [51]. La cirrhose est fréquemment retrouvée et se complique précocement d'un carcinome hépatocellulaire[22]. Ce dernier représente 60 % des causes de décès de cette affection[39], l'évolution hépatique est très variable, les transaminases sont élevés chez 50 % à 70% des malades[53]. Les taux d'alpha fœto-protéine sériques sont augmentés. Le risque d'installation d'insuffisance hépatocellulaire aiguë peut être rapidement progressif et fatal.

La distinction entre le carcinome hépatocellulaire et le nodule de régénération hépatique demeure très problématique : les taux d'alpha fœto-protéine sérique ou leur rythme de progression, l'imagerie tomographique et l'imagerie scanographique ne permettent pas de faire précisément cette distinction[54].

La Tyrosinémie Type I est une affection de pronostic sévère, en effet même si le régime pauvre en TYR et en PHE stabilise la tubulopathie et entraîne une amélioration clinique et biologique, il ne peut pas prévenir l'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie.

JEHAN P.BUCHMAN M. ODIEURE M.[26] en étudiant 7 cas de Tyrosinémie Type I constate que malgré le traitement diététique, l'évolution est imprévisible. Les décompensations subites inexplicables et l'évolution rapidement fatale ne sont pas rares ; ces enfants sont particulièrement sensibles aux infections.

L'utilisation de la nitisinone, a radicalement transformé le pronostic de la Tyrosinémie Type I. De nombreuses études ont prouvé l'efficacité du traitement quand il est administré le plus tôt possible en association au régime alimentaire. C'est la raison pour laquelle nombreux sont ceux qui appellent à la réalisation d'un test de dépistage systématique dès les premiers jours de vie.

Une étude récente faite par McKiernan PJ et collègues [56] semble leur donner raison. Les chercheurs ont comparé l'évolution de la maladie chez 12 enfants dépistés à la naissance et traités dès le quatrième jour, à celle de 5 enfants non dépistés à la naissance et traités seulement à l'apparition des symptômes, soit à 4 mois environ. Six des enfants avaient des troubles de la coagulation qui ont disparu dès les premiers jours de traitement. Les enfants dépistés et traités précocement ont actuellement entre 3 et 12 ans et se portent bien, avec notamment un bon développement et un fonctionnement hépatique normal. Les enfants dépistés plus tardivement en revanche avaient le foie déjà atteint au moment du diagnostic, et le traitement s'est révélé moins efficace pour eux, puisque seulement 2 des enfants ont vu leur état évoluer favorablement.

Tableau 8 : Proposition de suivi des patients THT1 traités : divers examens effectués au cours du suivi [57]

Bilan hépatique	Bilan rénal	Bilan métabolique	Bilan nutritionnel	Divers
glycémie	Ionogramme sanguin	Chromatographie des acides aminés plasmatiques	NFS-Plaquettes	Echographie hépatique
protidémie, albuminémie	Urée/créatinine	Chromatographie des acides aminés urinaires	Bilan martial, ferritinémie	Imagerie hépatique (IRM plutôt que scanner si disponible)
bilirubine	Uricémie	Dosage urinaire de succinyl acétone	Cholestérol, triglycérides sanguins	Taux sanguin de NTBC
ASAT/ALAT	Calcémie	Dosage urinaire de delta aminolévulinate	Vit A, vit E, vit D sanguins	Examen ophtalmologie avec lampe à fente
Phosphatase alcaline	phosphatémie		Vit B12, folates sanguins	Ostéodensitométrie
GGT	Protéinurie		Micronutriments sanguins	Evaluation neuropsychologique
AFP	Glycosurie			
Hémostase	Ionogramme urinaire/calciurie			

Tableau 9 : Proposition de recommandations pour le suivi des patients souffrant de THT1 pendant la première année après l'instauration du NTBC [57]

Evaluation	Instauration du traitement	M1	M2	M3	M6	M9	M12
Examen clinique	+	+	+	+	+	+	+
Bilan hépatique	+	+	+	+	+	+	+
Echographie hépatique	+	+			+		+
Imagerie hépatique	+				+		+
Bilan rénal	+	+	+	+	+	+	+
Bilan métabolique	+	+	+	+	+	+	+
Taux sanguin de NTBC	+	+	+	+	+	+	+
Bilan nutritionnel	+			+	+	+	+
Examen ophtalmologique	+						+
Evaluation neuropsychologique	+						+

Tableau 10 : Recommandations proposées pour le suivi des patients atteints de THT1 après la première année de traitement par NTBC avec AFP et un examen par IRM hépatique normaux [57]

Evaluation	Tous les 4/6 mois	Tous les 6 mois	Autre
Examen clinique	+		
Bilan hépatique	+		
Echographie hépatique		+	
IRM hépatique			Tous les ans
Bilan rénal		+	
Bilan métabolique	+		
Taux sanguin de NTBC		+	
Bilan nutritionnel		+	
Examen ophtalmologique			Tous les ans
Evaluation psychologique			En fonction du contexte
Ostéodensitométrie			En fonction du contexte ( 2 fois / an)

Tableau 11 : Recommandations proposées pour le suivi des patients atteints de THT1 après la première année de traitement par NTBC *avec AFP et un examen par IRM hépatique normaux [57]*

Evaluation	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Autre
Examen clinique	+		
Bilan hépatique	+		
Echographie hépatique		+	
IRM hépatique		+	
Bilan rénal		+	
Bilan métabolique	+		
Taux sanguin de NTBC		+	
Bilan nutritionnel			Cas par cas (6mois à 1 an)
Examen ophtalmologique			Tous les ans
Evaluation psychologique			En fonction du contexte
Ostéodensitométrie			En fonction du contexte (2 fois / an)

p

## IX. DEPISTAGE

Le dépistage de la Tyrosinémie Type I se trouve facilité du fait qu'un des métabolites accumulés, le succinyl acétone (SA), est présent dans le plasma et l'urine des patients atteints. A de nombreux endroits tels que le Québec au Canada et l'Alaska, la Géorgie, l'Idaho, le Maryland, le Nevada et l'Oregon aux États unis, on effectue systématiquement un dépistage néonatal de la Tyrosinémie Type I.

Ce dépistage est basé sur un niveau anormalement élevé de tyrosine et la présence de métabolites anomaux dans le sang ou l'urine. On recueille une goutte de sang d'un nouveau-né sur un papier-filtre. On commence par vérifier le taux de tyrosine plasmique et s'il est plus élevé que 200  $\mu\text{mol/L}$ , on teste la quantité de SA, toujours sur la même goutte de sang séché. Si on retrouve 5  $\mu\text{mol/L}$  ou plus de SA, le cas est aussitôt référé pour traitement immédiat. Dès lors, un enfant tyrosinémique est suivi médicalement, en moyenne, 20 jours après sa naissance (tiré de Mitchell et al. 1995).[58]

Un autre test de dépistage basé sur la déficience de delta- ALA déshydratase (Holme et Lindstedf 1992)[59], toujours à partir d'une goutte de sang séché sur papier-filtre, permettra la détection des patients présentant un phénotype biochimique tertiaire. En effet, ce test détectera la déficience en FAH, l'accumulation de SA et l'inhibition subséquente du delta-ALA déshydratase. De cette façon, les nouveau-nés ayant une déficience primaire ou secondaire du delta ALA déshydratase pourront aussi être détectés.

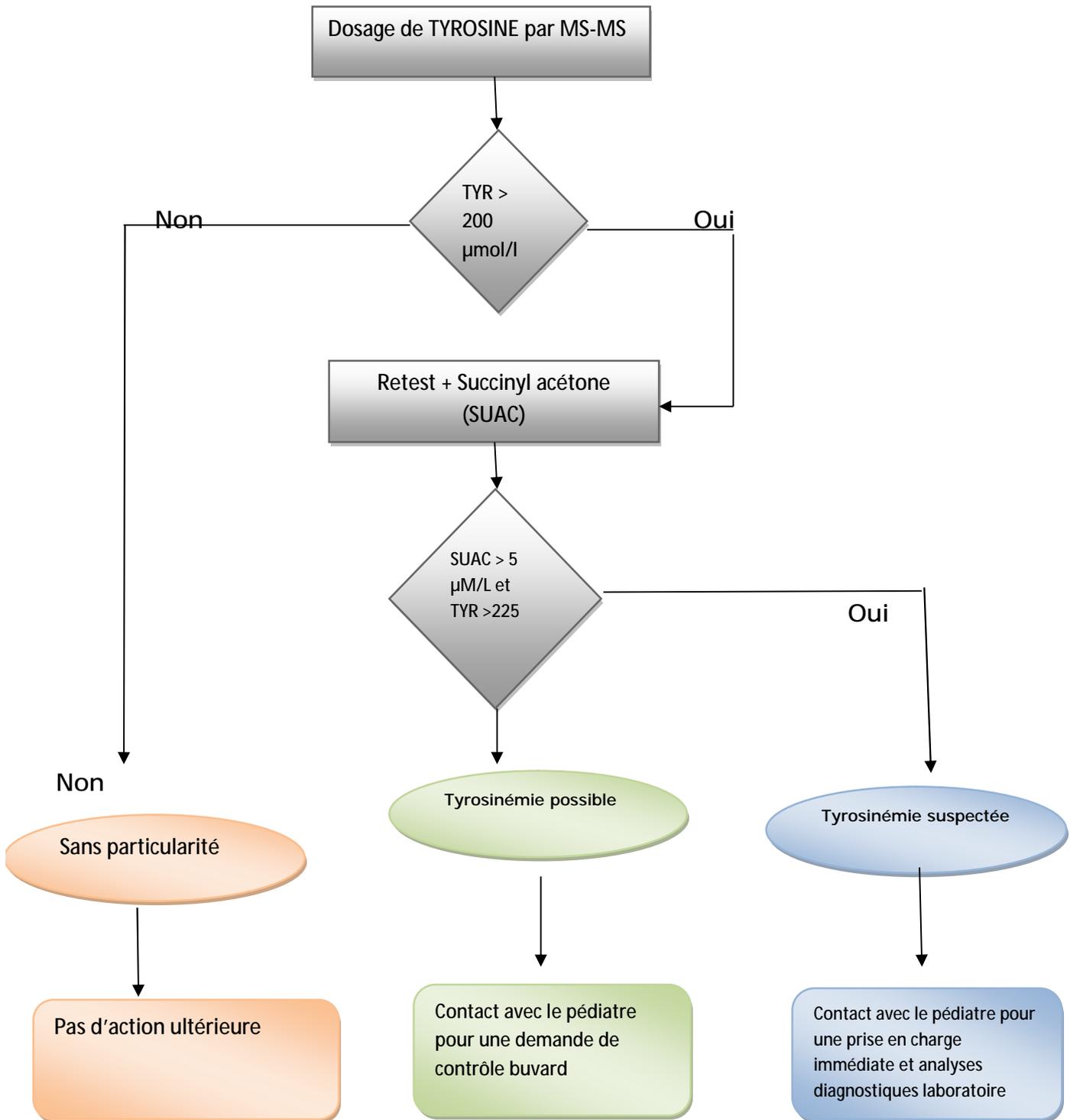


Figure 10 : DEPISTAGE DE LA TYROSINEMIE TYPE I [62]

---

# CONCLUSION

---

La Tyrosinémie Type I est une aminoacidopathie héréditaire secondaire à un déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase (FAH), la dernière enzyme intervenant dans le catabolisme de la tyrosine. Ce blocage enzymatique est responsable d'accumulation de substances toxiques pour le foie et le rein.

C'est une maladie autosomique récessive due à une mutation au niveau du gène FAH.

Elle se manifeste cliniquement par une hépatopathie, une tubulopathie complexe et un rachitisme hypophosphatémique sévère. On distingue des formes aiguës de début précoce et d'évolution souvent défavorable avant l'âge d'un an et des formes chroniques évoluant vers une cirrhose et parfois la constitution d'un hépatome. Sur le plan biochimique, elle se caractérise par une hypertyrosinémie, une hyperméthioninémie, et une hypertyrosylurie. Les méthodes de diagnostic de la Tyrosinémie Type I utilisées sont la chromatographie en couches minces des acides aminés et le dosage de la succinyl acétone dans les urines.

Aujourd'hui, cette maladie peut être traitée avec un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine, le NTBC et/ou une transplantation hépatique. La transplantation du foie était auparavant le seul traitement possible. La prise en charge médicamenteuse par la nitrisonine (NTBC) depuis le début des années 90 a considérablement augmenté la survie. Néanmoins un régime diététique strict reste une part indispensable du traitement.[37]

---

# RESUMES

---

## Résumé : Tyrosinémie Type I

La Tyrosinémie de type I (ou Tyrosinémie hépatorénale) est une maladie du métabolisme des acides aminés (AA). Elle est due à un déficit enzymatique (fumaryl acétoacétase), intervenant dans la dernière étape de la dégradation de la tyrosine. Ce déficit entraîne au-dessus du bloc enzymatique l'accumulation de tyrosine dans le sang, mais surtout de fumaryl acétoacétate (FAA) et de maléyl acétoacétate (MAA), substances toxiques pour le foie et le rein.

C'est une maladie métabolique sévère et souvent fatale, à transmission autosomique récessive. Le diagnostic repose sur le dosage du taux de la tyrosine dans le sang et du succinyl acétone dans les urines.

On distingue 2 formes évolutives :

- des formes aiguës à début précoce dans les 1ers mois de la vie, où l'insuffisance hépatique grave avec ictère, œdème, ascite, hémorragie est au 1er plan. Les signes rénaux peuvent aussi être présents avec une atteinte du tubule rénal (tubulopathie) entraînant la fuite urinaire de nombreuses substances.
- des formes chroniques à révélation plus tardive, où les conséquences sont moins dramatiques. Les principaux signes sont : cirrhose, tubulopathie (responsable d'un rachitisme hypophosphatémique, d'un retard de croissance).

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 14 cas au sein du service de pédiatrie du CHU HASSAN II Fès sur une période s'étalant sur 5 années de janvier 2010 au décembre 2015. Parmi nos principaux objectifs, c'est de mieux comprendre la maladie sur le plan clinique, génétique, biologique, radiologique et sa prise en charge.

Aujourd'hui, cette maladie peut être traitée avec un régime alimentaire, des médicaments et/ou une transplantation hépatique. La transplantation du foie était auparavant le seul traitement possible. La prise en charge médicamenteuse depuis le début des années 90 a considérablement augmenté la survie.

## Summary: Tyrosinemia type I

Tyrosinemia type I (or hepatorenal Tyrosinemia) is a disease affecting the amino acids' metabolism (AA). It is caused by an enzyme deficiency (fumaryl acetoacetase), involved in the final stage of tyrosine's degradation. This deficiency results in the accumulation of tyrosine in the blood below the enzyme block. More particularly, this deficiency leads to the accumulation of fumaryl acetoacetate (FAA) and maleyl acetoacetate (MAA) considered as toxic substances for the liver and the kidney.

This disease is considered as a severe and often fatal metabolic disease, with autosomal recessive transmission. The diagnosis relies on assaying the level of tyrosine in the blood and succinyl acetone.

There is a distinction between 2 progressive forms:

- acute forms with early onset in the 1st month of life, where severe liver failure with jaundice, edema, ascites, bleeding is at the first stage. Kidney signs may also be present with an attack of renal tubule (tubulopathy) causing urinary leakage of many substances.
- chronic forms with a later-onset, where the consequences are less dramatic. The main signs are: cirrhosis, tubulopathy (responsible for hypophosphatemic rickets, and a slow growth).

The paper at hand is about a retrospective study on 14 cases in the pediatric department of the CHU HASSAN II Fez over a period of five years from January 2010 to December 2015. Among our main objectives is to better understand this disease from its different views namely the clinical, genetic, biological, and radiological, and management views.

Today, there are multiple ways to treat this disease through diet, medications or liver transplant which used to be the only treatment. Since the early 90s, the medicinal treatment has significantly increased survival. Yet, a strict dietary regime remains a crucial part of the treatment.

## مطفي بيروز نم يامن نوع 1

تيروزنميا في نوع 1 هو مرض صيبب لبد تغلب الأهل الأمانة ناتج عن عوز انزيمي (انزيموما ريلسليد تو لسيد تتادغولاز) لا نبي تدخل في راحل تقليم تيروزن يودي نا العوزا نلى الكلم تروزي في لدم و خلسوما ريلسليد تو لسيد تك وما لييل لسيد تولسيتته لظمو ادسلبة لنسلبلة كبادلوك لية.

إنه مرض لبد تغلب بخطر ممت في غالب الأحيان، اثم تنحي يقواما تشخيصه لى لبيير الكلم غير لإء تيالدي تيروزن في لدم اول بواله كبروم توغر افيا الأهل الأمانة.

هناك شكل مرضين:

✓ شكل حايط هرافيش هو رالأولى الوحياة، حيث يميز بقدر كبد بخطر مع يرقن أوديم، لبد سقاء و نزيف مومي. تكون علامتك لى أيضا وجودة ممي تدبب في تدربل عديد انمواد لنبول،

✓ شكل مزبظ هرفي ونف لاحق حيث فانل عواقب تكون أقل لما تيكية. في بين الالامللار ئيسية: ضد الكبد، مطول لنبلنك لوية (لسدول عن مطول لكساح توأخرا لنمو).

هذه وليلة تعاديلة لدمتكونة في 14 مريض فيم لحة طب الأطفال لسد تشفى الهنل ثاني فلن هلالرة رة راح بين يناير 2010 ليجنبر 2015. في بيهد افنلر ئيسية هو هفالحا القدر ريارلية را ئيلة، بيو لوجية للإشعاعية لمرض وكيفية علاجه.

حاليا، يقوم علاج المرض لى نظم ضلاني م، الأ ذوية أوز العلة كبور العلة كبد كت في لسابقا للعلاج ووحيد، لكن ذ بد ايلة لبعينك، تقدم للعلاج الأوية مكي فزيادة فندبة لحياءة. ومع لك لايز ال نظم ذاتي صارم جزء لا يجزأ في العلاج.

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

[1] LAROCHELLE J.,PRIVE L., MAURICE BELAUGER :

Tyrosinémie héréditaire

Etude clinique et biologique de 62 cas. Pédiatrie-T. XXVIII, n°1973, p : 5-18.

[2] KVITTINGEN E.A.:

Tyrosinemia Type I – an update.

J.inher, Metab. Dis. 14 (1991) 554-562.

[3] GUY FONTAINE:

La Tyrosinose, Actualités métaboliques en pédiatrie, deuxième série.

Edition DOIN, 1968, p: 377-415.

[4]LINDBLAD B., LINDSTEDT S. ET STEEN:

One the enzyme defect in hereditary tyrosinemia. Proceeding of the national Academy of Sciences.

(USA), 1977, n°74, p: 4641-4645.

[5] FALLSTROM S.P, LINDBLAD B., LINDSTREDT S. ET COLL:

Hereditary tyrosinemia –fumaryl- aceto- acetate hydrolase deficiency.

Pediatric research, 1979, n°13, p: 78.

[6] KVITTINGEN E.A., JELLUM E. ET STOKKE O.:

Assay of fumaryl acétoacétate fumaryl – hydrolase hereditary tyrosinemia.

Clinica, chimica acta, 1981, n° 113, p: 311-319.

[7] AWATA. H, ENDO. F, TANOUE. A, KITANO. A, NAKANO.Y et Matsuda, 1 (1994) :

Structural organization and analysis of the human fumaryl acetoacetate hydrolase gene in tyrosinemia type 1. Biochem. et Biophys. Acta, vol 1226, p: 168-172.

- [8] PHANEUF D., LABELLE Y., BERUBE D., ARDEN K., CAVENEE W., GAGNE R., TANGUAY R.M.:
- Cloning and expression of the c DNA encoding human fumaryl acetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia : assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 525-35.
- [9] BEAUDET A.L., and TSUI L.C.:
- A Suggested Nomenclature for designating Mutations. *Hum Mutat.* 2 : 26-248. (1993).
- [10] DEBRAEKELEER M., and LAROCHELLE J.:
- Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am. J. Hum. Genet.* 47:302-307.1990
- [11] ST-LOUIS M., and TANGUAY R.M.:
- Mutations in the fumaryl acetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type 1 - overview . *Human Mutation.* 9: 1-299.1997
- [12] BERGERON P., LABERGE C., GRENIER A. :
- hereditary tyrosinemia in the province of Quebec.
- Prevalence at birth and geographic distribution. *Clin Genet* 5: 157-162.1974
- [13] FRANCE LABEL :
- Évaluation de trois tests de dépistage de porteurs et recherche d'un effet fondateur dans la Tyrosinémie héréditaire type I au SAGUENAY-LAC-ST-JEAN .
- JANVIER 1992. P :13

- [14] ANGILERI F., BERGERON A., MORROW G., LETTRE F., GRAY G., HUTCHIN T., BALL S., TANGUAY R.M.:
- Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1.
- JIMD Rep. 2015
- [15] AWATA H., ENDO F., TANOUE A., KITANO A., NAKANO Y. et MATSUDA :
- Structural organization and analysis of the human fumaryl aceto acetate hydrolase gene in tyrosinemia type 1. Biochem. et Biophys. Acta, vol 1226, pp 168-172 (1994).
- [16] PATRICK A.D, GRAY R.G.F, PRESTON F E., ET AL:
- Acute hereditary tyrosinemia type I: clinical, biochemical and hematological studies in twins.
- J.inherited metab dis. 4, p: 37-40, 1981.
- [17] GRANT A.M , MARIE A.L ET LISE B. :
- Tyrosinémie hépatorénale.
- Progrès en pédiatrie 8-maladies métaboliques. Edition DOIN, 1991 p: 153-155
- [18] SCHIERBEEK M., BENKEVELD G.J.J, VANFAASSEN H.:
- Hereditary Tyrosinemia type I: a long term study of the relationship between the urinary excretions of succinyl acetone and Aminolevulinic acid.
- J. Inher, metab, dis. 19 p 1034-1040.
- [19] KVITTIGEN E.A.:
- Tyrosinemia – treatment and outcome.
- J.inher, Metab. Dis.18 (1995) 375-379.
- [20] LAROCHELLE J., LUCIEN.P, BELANGER N., ET COLL :
- Tyrosinémie héréditaire :
- Etude clinique et biologique de 62 cas. Pédiatrie, 1973, Tome XXVIII n°1. P 5-18

[21] HOSTEFFER M.K., LEVY H.L. , WINTER H.S. ET COLL:

Evidence for liver disease preceding amino acid abnormalities in hereditary tyrosinemia.

N.Engl.J.med 1983, 308 : 1265-1267.

[22]GRANT A.M, MARIE A.L ET LISE B.:

Tyrosinémie hépatorénale.

Progrès en Pédiatrie 8- Maladies métaboliques. Edition DOIN, 1991 p : 153-155.

[23] PRIVE M., LAROCHELLE J., BELANGER L., BELANGER M. :

Tyrosinémie héréditaire et alpha-1-fœto protéine.

Path.Biol (Paris) 1973, 21 :449-55

[24] GOURDEAU H., LAROCHELLE J., ET BELANGERM :

Nouvelles observations sur la cirrhose hépatique fœtale associé à la Tyrosinémie héréditaire.

L'union médicale du canada, 1985, Tome, 114, p :762-764.

[25] EL AMRANI A.:

Tyrosinémie héréditaire type I, à propos d'une observation.

Thèse médecine N°315 année 92.

[26]JEAN P., BUCHMAN M., ODIEVRE M. :

Le traitement diététique de la Tyrosinémie héréditaire. A propos de sept cas.

Sem.Hôp.Paris, 1984, 60, N°20,p : 1412-1417.

[27]KOCAK N., COSKUN T., OZALP I., YUCE A. :

Type I hereditary tyrosinemia: presentation of 11 cas.

J.inher.metab Dis 14 (1991) 765-770

- [28] MITCHELL G., LAROCHELLE J., LAMBERT M ET COLL, :  
Neurologic crises in hereditary hepatorenal tyrosinemia.  
N.England. J. Med, 1990, n°322, p:432-437.
- [29] LOUIS P., DEHNERM.D, DALE C., SNOVER M.D, HARVER L., SHARP M.D :  
Hereditary tyrosinemia type I (chronic form): Pathologic findings in the liver.  
Human pathology, volume n°2, feb, 1989, p: 149-157.
- [30] PERELMAN R. :  
Tyrosinose héréditaire en pédiatrie pratique, périnatalogie.  
Edition Maloine, 1985, p :906-908.
- [31] DE BRAEKELEER M., LAROCHELLE J. :  
Tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-lac-st-Jean.  
Am.J. Hum GENET 1990, 47; 302-7.
- [32]POUDRIER J., LETTRE F., SCRIVER C.R., LAROCHELLE J., TANGUAY R.M. :  
Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with  
identical genotypes.  
Mol Genet Metab. 1998
- [33]GIUFFRE B., BIASSUCCI G.S, LA GRUTTA AND E.RIVA :  
Tyrosinemia type I without excess of urinary succinyl acetone.  
J.Inher. metab . Dis. 16 (1993) 1056-1057.
- [34] XAVIER STEPHENE, ETIENNE M SOKAL :  
Cliniques Universitaires St Luc et Université Catholique de Louvain,  
Département de Pédiatrie, Service de Gastroentérologie et Hépatologie  
Pédiatrique, Bruxelles, Belgique.  
Les maladies hépatiques rares de l'enfant.

- [35] KARA R. VOGEL, ANDREW A. KENNEDY, LUKE A. WHITEHOUSE, and K. MICHAEL GIBSON:  
Therapeutic Hepatocyte Transplant for Inherited Metabolic Disorders: Functional Considerations, Recent Outcomes and Future Prospects.  
J Inherit Metab Dis. 2014 Mar; 37(2): 165–176.
- [36] KVITTIGEN E.A, CLAYTON PT., LEONARD J.V:  
Tyrosine: in born metabolic diseases.  
J. Fernaudes. G.V and enberghe. Année 1995.
- [37] SOBI (SWIDICH ORPHAN BIOVITRIUM) :  
Votre enfant est atteint de Tyrosinémie type I. Que savoir...pour mieux comprendre.  
BROCHURE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PARENTS ET AUX ENFANTS. Publiée en 2009.
- [38] FRANCOIS FEILLET, LOÏC DE PARSCAU :  
La phénylcétonurie, Encyclopédie Orphanet Grand Public  
Mai 2012.
- [39] BARSAOUI S., HARZAUAM M., JELASSI K. ET COLL :  
Tyrosinose congénitale et anémie hémolytique.  
MAGHREB MEDICAL 1990- N°234, p : 27-29.
- [40] PURKISS P., BAIN M.D., JONES M., BINGHAM P.:  
Dietary treatment eliminates succinylacetone from the urine of a patient with tyroninemia type I.  
Euro.J.Pediat, 1990, 149, p:637-639.

- [41] LAROCHELLE J., ALVAREZ F., BUSSIERES J.F., CHEVALIER I., DALLAIRE L, DUBOIS J. et al :
- Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec.
- Mol Genet Metab 2012; 107: 49-54.
- [42] LOCK E., GUKIN P., and ELIS M.:
- Tissue distribution of NTBC: effect on enzymes involved in tyrosine catabolism and relevance to ocular toxicity in the rat.
- Toxicol Appl Pharmacol 1996.
- [43] BURLINA A.B., PIOVAN S., GIORDANO G. et al. :
- Effect of intermittent NTBC therapy on a patient with tyrosinemia type I. Enzyme & Protein. 48: 120-134 – extract of 28th meeting of the European Metabolic Group. 1995: June: 21-4
- [44]SCHLUNE A., THIMM E., HEREBIAN D., SPIEKERKOETTER U.:
- Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I
- J Inherit Metab Dis. 2012
- [45] MCKIERNAN P.K.J:
- Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1.
- Drugs. 2006;66:743-50
- [46]HALL M.G., WILKS M.F., PROVAN W.M., EKSBORG S., LUMHOLTZ B.
- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers
- Br J Clin Pharmacol. 2001

- [47]HOUSSIN O., VALAYER J., BERNARD O. :  
Transplantation hépatique chez l'enfant.  
La presse médicale 1989, 18 N° 36 page 1778-1780.
- [48]SETTAF A., BISMUTH H. :  
Etat actuel de la transplantation hépatique.  
Rev. Mar. Med, santé, 1989.
- [49]OTTE J.B, DEVILLE DE GOYET B., DE HEMPTINNE B ET COLL. :  
La transplantation hépatique chez l'enfant.  
Arch. Fr. Pediat, 1988 N° 45 p :719-725.
- [50] OTTE J.B, DEVILLE DE GOYET J., DE HEMPTINNE B. :  
La transplantation d'organe chez l'enfant.  
Paris sondoz 1989.
- [51]SINGER P.A, SIEGLER M., WHITIINGTON P.F. ET COLL:  
Ethics of liver transplantation with living donors.
- [52] PATRICK K., WEBER A., SEIDMAN.G ET COLL:  
Liver transplantation for hereditary tyrosinemia : the Quebec experience.  
An. J. Hum genet, 1990 47 p: 338-342.
- [53]PERELMAN R. :  
Tyrosinose héréditaire en pédiatrie pratique, périnatalogie.  
Edition Maloine, 1985, p: 906-908.
- [54] MACVICAR D., DICKS.,LEONARD J. V ET COLL:  
Hepatic imaging with computed tomography of chronic tyrosinemia type I.  
The British journal of radiology 1990.n°63 p: 605-608.
- [55]CHIHEB A. :  
Les cirrhoses de l'enfant (à propos de 34 cas).  
Thèse. Med-Rabat 1987, n°96.
- [56] MCKIERNAN P.J. et COLLEGUES :  
Archives of Disease in Childhood 2015 publication avancée en ligne le 6 janvier  
2015.

[57] SOBI (SWIDICH ORPHAN BIOVITRIUM) :

Proposition des recommandations de suivi des patients atteints de Tyrosinémie Type I.

Publiée en 2014.

[58] LOEBER G.P. ET AL :

Newborn screening programs in Europe; arguments and efforts regarding harmonization.

J Inherit Metab Dis (2012) 35:603–611.

[59]SCHIERBEEK M., BENKEVELD G.J.J, VANFAASSEN H. :

Hereditary tyrosinemia type I: a long term study of the relationship between the urinary excretions of succinyl acetone and aminolevulinic acid.

J.inher, metab., dis.16, 1993, p: 1034-1040.

[60]ARDAILLOU R. ET JEAN-YVES L.E. :

Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique, GALL au nom de la Commission I de l'Académie de médecine (France), non daté.

[61]GAGNE R., LESCAULT A., GRENIER A., LABERGE C.:

Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia : Measurement of succinyl acetone in amniotic fluid (1982). Prenatal Diagn 2 :185-188.

[62]TOUSSAINT B., GOYENS P., LAERMANS L. :

Guide pour le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques.

Publié le 6 décembre 2013. P :17.

[63] Mitchell ET all:

Adapté de Mitchell et all, 1995.

[64] Peter Baker, II, MD, FAAP, FACMG, Lachlan Ayres, MB, ChB, MRCP, Sommer Gaughan, RD, CSP, and James Weisfeld-Adams, MB, ChB, FAAP, FACMG :

Hereditary Fructose Intolerance, 2015.