

## **7. Tyrosinémie de type 1**

### **Synonymes :**

Déficit / insuffisance en acétate de fumaryle  
Déficit / insuffisance d'acétoacétate hydrolase de fumaryle  
Déficience / insuffisance de la FAH  
Tyrosinémie infantile héréditaire  
Tyrosinémie hépatorénale  
Nom le plus couramment utilisé :  
Tyrosinémie de type 1

### **Symptômes**

La tyrosinémie de type 1 se présente sous trois "formes" différentes : une forme très précoce, une forme précoce et une forme tardive. Une partie caractéristique de la maladie est l'atteinte du foie et des reins. Les maladies du foie et des reins dans la tyrosinémie de type 1 sont causées par l'accumulation de substances toxiques telles que l'acétoacétate de fumaryle et ses produits métaboliques (succinylacétone). Sans traitement, les patients peuvent mourir prématurément en raison d'une altération de la fonction hépatique et/ou rénale. Il existe également un risque élevé de crises de porphyrie et de cancer du foie. Heureusement, la situation change radicalement avec le traitement. Récemment, le risque de problèmes tels que l'insuffisance hépatique et le cancer du foie est devenu beaucoup plus évident. Ces risques sont très faibles si l'enfant commence avec le NTBC et le régime alimentaire dès les résultats du test de Guthrie. Toutefois, il est également de plus en plus évident que les retards de développement, tant en termes de QI que de développement socio-émotionnel, peuvent effectivement jouer un rôle chez ces enfants. La question est de savoir quelle en est la cause et comment l'éliminer.

#### *Tyrosinémie de type 1 : forme très précoce (à < 2 mois de vie)*

Les enfants diagnostiqués avant l'âge de < 2 mois se présentent en effet toujours en raison d'une insuffisance hépatique, souvent après une période où le patient n'a pas pris assez de poids et de taille. Heureusement, c'est du passé car aux Pays-Bas, nous pouvons détecter les enfants avec le test de Guthrie avant l'apparition des symptômes.

Lorsque les problèmes cliniques étaient encore en cours de diagnostic, ces patients étaient les premiers à présenter des symptômes de vomissements, de diarrhée et de selles sanglantes. En conséquence, les enfants n'ont pratiquement pas pris de poids. Les patients étaient aussi souvent extrêmement somnolents ou irritables. Les patients dégageaient aussi parfois une odeur spécifique en raison de l'excrétion de certains déchets par l'urine. Les problèmes de foie ont entraîné une hypertrophie du foie et une peau jaunâtre. Ce symptôme va souvent de pair avec un abdomen convexe en raison de l'accumulation de liquide. Comme le foie ne fait pas son travail correctement, trop peu de facteurs de coagulation sont produits. Cela peut entraîner des hémorragies. Ils peuvent également se présenter comme "acides" (fatigués, moins vigilants, respirant rapidement, irrités) en raison de problèmes rénaux.

#### *Tyrosinémie de type 1 : forme tardive (à > 6 mois)*

Les enfants se présentent généralement avec des problèmes d'insuffisance rénale et de maladie hépatique progressive. En outre, les enfants peuvent présenter un

affaiblissement des os s'ils ont également des lésions rénales. C'est ce qu'on appelle le rachitisme, ou "la maladie anglaise". Certains enfants traversent une crise neurologique : épisodes de faiblesse et de douleurs dans les bras, les jambes ou d'autres parties du corps qui peuvent être accompagnés d'un rythme cardiaque rapide.

#### *Tyrosinémie de type 1 : forme précoce (2 à 6 mois de vie)*

Ces enfants se présentent avec les problèmes de la présentation très précoce, mais leur présentation est plus tardive et le pronostic est meilleur. En cas de suspicion de tyrosinémie de type 1, la quantité d'acétone succinyle peut être déterminée à l'aide d'un équipement avancé dans un laboratoire métabolique. L'analyse de l'acétone succinyle peut être effectuée dans le sang comme dans l'urine. La confirmation finale du diagnostic se fait par la recherche de mutations de l'ADN.

### **Diagnostic**

#### *Test de Guthrie*

Le sang du nouveau-né est testé pour la tyrosinémie. Cela signifie que le diagnostic peut être établi avant que le patient ne présente des symptômes de maladie et que le traitement peut être entamé dès que possible, afin de prévenir les dommages causés par les troubles.

#### *Recherche prénatale*

Si un autre enfant dans la famille est né avec une tyrosinémie de type 1, il est possible de vérifier si l'enfant à naître est également atteint de la maladie lors d'une grossesse ultérieure. Cela peut se faire en mesurant la concentration de succinyle acétone dans le liquide amniotique, en déterminant l'activité de l'acétoacétase fumarique dans les cellules du liquide amniotique cultivées, ou en faisant effectuer des tests ADN. Cela n'est possible que si l'on sait exactement quelle est la mutation du patient.

#### *Recherche sur les transporteurs*

Si la mutation est connue au sein d'une famille, il est possible de déterminer quels membres de la famille sont porteurs de la mutation.

### **Traitement**

Le traitement de la tyrosinémie de type 1 se compose de deux éléments indissociables :

1. NTBC comme médicament (depuis 1992). Le NTBC empêche la formation d'acétone succinyle et donc les problèmes hépatiques, rénaux et neurologiques, mais donne une augmentation supplémentaire de la tyrosine dans le sang. En fait, le NTBC transforme la tyrosinémie de type 1 en tyrosinémie de type 3, une maladie moins grave qui peut avoir des conséquences sur le développement.
2. Restriction de la tyrosine et de la phénylalanine pour réduire la production de produits métaboliques toxiques (métabolites). Un régime alimentaire spécial est prescrit à cet effet.

Le traitement avec le NTBC est commencé dès que possible. Des recherches ont montré qu'un faible taux de phénylalanine peut être très important, surtout à un jeune âge.

#### *Le régime alimentaire pour la tyrosinémie de type 1*

Le régime alimentaire dans la tyrosinémie de type 1 consiste en une restriction des protéines telles qu'elles se trouvent dans les aliments comme le lait maternel, les préparations pour nourrissons, les produits laitiers, le pain, la viande, le poisson, le poulet, le pain. On parle d'une restriction des protéines naturelles. Certains aliments contiennent beaucoup de protéines et d'autres en contiennent peu ou pas du tout, comme par exemple les fruits, les légumes, le pain spécial à faible teneur en protéines, le sucre, l'huile et la margarine.

Le degré de restriction en protéines dépend d'un certain nombre de facteurs tels que le besoin en protéines du patient. Les protéines ne peuvent pas être limitées "comme ça" parce que le corps a besoin des acides aminés des protéines pour sa croissance. En plus d'une certaine quantité de protéines, une certaine quantité d'énergie (calories) est nécessaire pour permettre la croissance. De plus, si les patients ne consomment pas assez de calories, leur corps va décomposer ses propres protéines, ce qui entraîne une augmentation de la quantité de tyrosine dans le sang.

En limitant les protéines alimentaires, la phénylalanine et la tyrosine sont automatiquement limitées. La diététicienne surveille de près si le régime est complet. En outre, des contrôles sanguins supplémentaires peuvent être nécessaires pour vérifier qu'il n'y a pas de manque d'autres nutriments essentiels. Cela nécessite une préparation d'acides aminés qui ne contient pas de phénylalanine ni de tyrosine, mais qui contient tous les autres acides aminés essentiels. Une telle préparation d'acides aminés contient également des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments.

Le régime alimentaire en cas de tyrosinémie est complexe et doit être évalué régulièrement pour déterminer s'il fournit tous les nutriments et les besoins énergétiques du patient. Une évaluation par un pédiatre ou un interniste et un diététicien expérimenté dans les maladies métaboliques est nécessaire.

### *Vérifications*

Un patient atteint de tyrosinémie de type 1 est régulièrement contrôlé, en partie à domicile avec ce qu'on appelle des taches de sang (pour les concentrations de NTBC, succinylacéton, phénylalanine et tyrosine ; la fréquence dépend de l'âge) et en partie à l'hôpital. Le sang et l'urine sont examinés. Un profil des acides aminés est établi. Le fonctionnement du foie et des reins est également vérifié. Sur la base des résultats de ces examens, le médecin traitant et le diététicien peuvent, si nécessaire, adapter la médication ou le régime alimentaire. En outre, des examens réguliers d'imagerie du foie et de la PFA doivent être effectués. Ces deux éléments sont importants pour la détection rapide du cancer du foie. On a l'impression que le risque de cancer du foie a été fortement réduit par le NTBC, surtout s'il a commencé pendant les premiers mois de la vie. 10 % des patients développaient auparavant un cancer du foie, contre lequel seule la transplantation permettait de lutter. Cependant, il y a relativement beaucoup d'enfants qui sont en retard dans leur développement mental. La question de savoir s'il existe un lien avec la tyrosinémie de type 1 elle-même, le NTBC, la phénylalanine ou la tyrosine est actuellement à l'étude.

### **Hérédité**

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".