

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Tyrosinémie type 1 (HT-1)

Octobre 2022

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Synthèse à destination du médecin traitant

La tyrosinémie héréditaire de type I (HT-1) est une maladie autosomique récessive rare touchant le catabolisme de l'acide aminé tyrosine. Elle est due à un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Cette maladie se manifeste habituellement par l'association d'une atteinte hépatique, rénale et cérébrale pouvant coexister chez un même patient.

Les premiers symptômes débutent dans la majorité des cas avant l'âge de 6 mois par une insuffisance hépatique aiguë associée à une atteinte rénale. Plus rarement, les premiers symptômes sont notés à un âge plus tardif au-delà de l'âge de 1 an, pouvant associer une cirrhose, une insuffisance hépatique, une atteinte tubulaire rénale et un rachitisme hypophosphatémique. Tous les enfants atteints de tyrosinémie de type I présentent un risque élevé de carcinome hépato cellulaire (CHC), qui peut, rarement, être le symptôme révélateur.

Les éléments biologiques d'orientation sont une diminution du taux de prothrombine (TP), une diminution de l'ensemble des facteurs de la coagulation et de l'albumine, liée à l'insuffisance hépatocellulaire, et non corrigée par l'administration de vitamine K, une augmentation très importante des phosphatases alcalines, une augmentation modérée des transaminases, une thrombopénie et une anémie (δ ALA étant un inhibiteur de la synthèse de l'hème), et une élévation majeure de l'alpha-foetoprotéine sérique (AFP). On peut également observer des signes de tubulopathie avec une phosphaturie et une glycosurie.

L'échographie hépatique montre souvent un foie hétérogène avec des zones hyperéchogènes de stéatose, un aspect multinodulaire pouvant être interprété comme un foie d'allure tumorale. Des signes d'hypertension portale peuvent être présents au diagnostic. L'échographie abdominale peut aussi retrouver des anomalies extra-hépatiques, notamment rénales, telles qu'une néphromégalie, une néphrocalcinose, un cortex rénal hyperéchogène.

Le diagnostic spécifique est confirmé par la présence de succinylacétone (SA) dans les échantillons d'urine prélevés avant tout traitement.

Le traitement consiste à associer la nitisinone et un régime alimentaire strict contrôlé en phénylalanine (précurseur de la Tyrosine).

Le traitement par nitisinone doit être débuté dès que le diagnostic de tyrosinémie de type I est porté. La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 prises par jour chez les enfants de moins de 20 kg. L'efficacité du traitement par nitisinone est jugée sur la concentration de la succinylacétone urinaire qui doit être rapidement normalisée (habituellement < 24 heures) (c'est-à-dire obtenir soit un taux indétectable, soit un taux dans les valeurs normales pour le laboratoire). Lors de l'instauration de la nitisinone, en phase d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence d'amélioration après une semaine de traitement à une posologie de 1 mg/kg/j, la posologie peut être augmentée à 2 mg/kg/j. En l'absence d'amélioration à cette posologie le recours à une transplantation hépatique devra être discuté.

La prise en charge nutritionnelle et le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I doivent être assurés par une équipe médicale et diététique spécialisée dans la prise en charge de la tyrosinémie de type I en collaboration avec le médecin traitant, l'équipe médicosociale, médico psychologique, ... Le but du traitement est de maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans des « limites admises et définies par les experts » (non toxiques \leq à 400 μ mol/L), tout en assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante et les besoins d'entretien nécessaires chez l'adulte. Ainsi, chaque patient atteint de tyrosinémie de type I a sa propre tolérance en tyrosine. Elle est définie par la quantité journalière maximale de protéines naturelles (Phe/Tyr) que le patient peut consommer, tout en maintenant une tyrosinémie dans la cible (\leq à 400 μ mol/L).

Après une période initiale de surveillance fréquente, les patients stables sont suivis tous les 3 mois la première année par un dosage des acides aminés plasmatiques, de SA urinaire, de nitroisone et d'AFP.

Si la situation est stable, une échographie abdominale et un taux d'AFP sont réalisés tous les 6 mois et une IRM abdominale de manière annuelle, plus fréquemment en cas d'anomalie radiologique et/ou de ré-ascension ou de non normalisation du taux d'AFP.

Si un carcinome hépatocellulaire est suspecté par l'imagerie et/ou en raison d'une élévation de l'alpha-fœtoprotéine, la transplantation hépatique est discutée.

Cette maladie sera ajoutée prochainement au panel du dépistage néonatal en France.

Contacts utiles

Coordonnées des centres de référence, compétence et associations

Les centres prenants en charge les patients atteints de tyrosinémie de type I sont les suivants :

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie
CR - Hôpital Jeanne de Flandre - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries
CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François
CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr DE LONLAY Pascale
CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Dr MOCHEL Fanny
CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre
CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie
CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles
CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia
CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine
CC - CHU Brest - Dr DE SCAZE Elise
CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina
CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric
CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard
CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline
CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile
CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe
CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe
CC - CHU Reims - Dr BEDNAREK Nathalie
CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léna
CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Aline
CC - CHU Poitiers - Dr LE GUYADER Gwenaël
CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie
CC - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire
CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu
CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr WICKER Camille

Ensemble contre tyrosinémie : [La Tyrosinémie : accueil - \(ensemblecontrelatyrosinemie.fr\)](http://ensemblecontrelatyrosinemie.fr)
Les enfants du jardin : [Accueil | Les enfants du jardin](#)