

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA  
TYROSINEMIE CONGENITALE DE  
TYPE I

BIOLOGICAL DIAGNOSIS OF  
CONGENITAL TYROSINEMIA  
TYPE I

التشخيص البيولوجي للتيروزينية الولادية طرازاً

L CHABAÂ, S DAHRI, R MOUTAJ, L BALOUCH, H TALBAOUI, A BENSLIMANE, C VIANAY-SABAN\*,  
M.O ROLAND\*, L CHABRAOUI

**ملخص :** التيروزينية الولادية مرض وراثي ناتج عن عوز في الفوماريل اسيتو سترات هيدرولاز وتسمى أيضا التيروزينية الكلوية، وقد يصبح قاتلاً وأكثر استفحالا إذا لم يتم تشخيصه مبكراً. هذا العمل ينقل تجربة المختبر البيوكيميائي لمستشفى الأطفال بالرباط ودوره في وضع اختبار بيوكيميائي لتشخيص التيروزينية. هذا الاختبار يركز على دراسة الأحماض الأمينية ودراسة السوكسونيل اسيتون في الدم والبول. تطبيق هذا الاختبار على مجموعة تتكون من 32 مريضاً - يمكن أن تكون إصابتهم محتملة - مكن من تشخيص هذا الداء عند 13 مريضاً. هاته الدراسة تبين أنه أمام أي شك في الإصابة بالتيروزينية الولادية I ، فإن استشراب الأحماض الأمينية يوجه الاختبار والتشخيص. لكن هذا الأخير لا يمكن تحديده إلا إذا كان السوكسونيل اسيتون كائناً بالأوساط البيولوجية.

**الكلمات الأساسية :** السوكسونيل أسيتون - الأحماض الأمينية

**Résumé :** La tyrosinémie congénitale de type I (TCI) ou tyrosinémie hépato-rénale est une maladie héréditaire du métabolisme de la tyrosine due au déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase. C'est une aminoacidopathie rare dont l'évolution peut être fatale sans diagnostic et prise en charge précoces. Ce travail rapporte l'expérience du laboratoire de biochimie de l'hôpital d'enfants de Rabat dans la mise en place d'un protocole biochimique de diagnostic de certitude de la TCI. Ce protocole comporte l'étude des acides aminés plasmatiques et/ou urinaires par chromatographie, le dosage du delta aminolévulinate urinaire et celui du succinylacétone dans les urines ou le sang total. L'application de ce protocole à une série de 32 malades suspects d'être atteints d'une TCI a permis de retenir ce diagnostic seulement chez 13 patients. Cette étude montre que devant une suspicion de TCI, la chromatographie des acides aminés oriente le diagnostic mais celui-ci n'est retenu que si le succinylacétone, métabolite spécifique de la maladie, est présent dans les milieux biologiques.

**Mots-clés :** Chromatographie des acides aminés, fumaryl acétoacétate hydrolase, succinylacétone, tyrosinémie

**Abstract :** Congenital tyrosinemia type I (TCI) is an hereditary inborn error of tyrosine metabolism, caused by a deficiency of fumaryl acetoacetate hydrolase. It's a rare disease characterised by liver and kidney damages. Without early diagnostic and monitoring, the evolution of patient can be fatal. In this study we report the experience of Rabat children's hospital laboratory concerning the biological diagnosis of TCI based on urinary and plasma aminoacids thin layer chromatography studies, urinary delta aminolevulinate evaluation and measurement of succinylacetone in blood or urine. The application of this protocol in diagnosing the TCI in 32 suspected patients permit to confirm the diagnostic in 13 cases. We conclude that measurement of the succinylacetone, a specific metabolite of TCI, is necessary to make an efficient diagnostic of the disease.

**Key-words :** aminoacid chromatography, fumaryl acetoacetate hydrolase, succinylacetone, tyrosinemia.

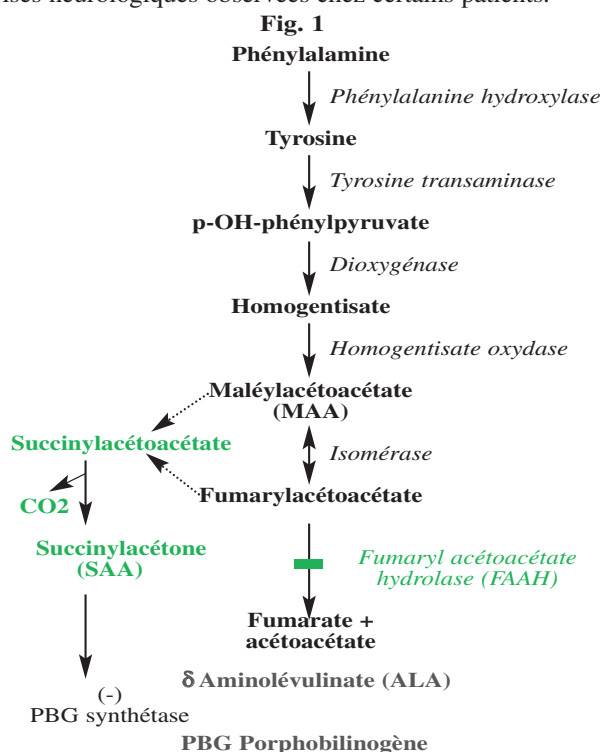
**Tiré à part :** L Chabaâ: laboratoire de biochimie, centre d'étude des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital d'enfant Rabat, Maroc

\* Laboratoire de biochimie, hôpital Debrouse, Lyon. France

## INTRODUCTION

La tyrosinémie congénitale de type I est une maladie héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est due au déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase [1] dont le gène est localisé sur le bras court du chromosome 15 dans la région q23-q25 [2]. Plusieurs types de mutations de ce gène sont à l'origine du déficit enzymatique [3].

La TCI est classée dans le groupe des maladies métaboliques dites "par intoxication" car les symptômes observés sont en rapport avec les produits accumulés en amont du bloc enzymatique [4,5]. Il s'agit de la tyrosine, du maléyl acétoacétate (MAA) et du fumaryl acétoacétate (FAA). D'autre part le catabolisme de la tyrosine est dévié vers une voie secondaire générant des produits spécifiques de la TCI (figure 1). C'est ainsi que le MAA et le FAA sont transformés en succinylacétoacétate [1,6], lequel après décarboxylation donne le succinylacétone (SA). Ce dernier est un puissant inhibiteur de la delta aminolévulinate déshydratase (ou PBG synthétase), d'où l'accumulation du  $\delta$ -aminolévulinate (ALA) qui sera éliminé de façon importante dans les urines. C'est ce produit qui est à l'origine des crises neurologiques observées chez certains patients.



Voie métabolique normale de la tyrosine (et de la phénylalanine) au niveau hépatique et anomalies observées dans la tyrosinémie congénitale de type I (TCI) : Blocage de la voie métabolique normale par déficit enzymatique en FAAH (■). Accumulation du MAA et FAA et formation du SAA qui inhibe (-) la PBG synthétase.

Sur le plan clinique la TCI est caractérisée par une atteinte hépatique et une atteinte rénale [1]. La précocité et la gravité des signes cliniques sont fonction du mode d'évolution de la maladie, lequel peut être aiguë, sub-aiguë ou chronique [7].

La fréquence élevée (1 cas pour 1850 naissances) de la TCI dans certaines régions comme le Lac Saguenay Saint-Jean au Québec justifie son dépistage néonatal systématique [8]. Dans

les pays où la maladie est rare, sa fréquence est en moyenne de l'ordre de 1/100 000 [9], sa gravité et la possibilité d'une prise en charge thérapeutique imposent un diagnostic précoce qui n'est possible que par l'instauration d'un dépistage orienté.

L'objectif de cette étude est de montrer les difficultés diagnostiques de la TCI au Maroc, dégager une conduite à tenir devant une suspicion de la maladie et souligner le rôle du laboratoire dans la confirmation du diagnostic et le suivi du traitement.

## MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

L'étude a porté sur 32 enfants chez qui une TCI a été suspectée. Ces patients étaient hospitalisés dans les services de pédiatrie présentant des signes cliniques évocateurs d'une TCI ou d'une pathologie métabolique de même expression clinique. Ils ont été sélectionnés sur des critères cliniques et paracliniques permettant d'exclure tous les patients dont la pathologie a pu être reliée à une cause non métabolique.

Les prélèvements sanguins (5 ml de sang prélevé le matin à jeun sur héparinate de lithium) et urinaires (urines de 12 heures ou de la première miction matinale sur flacon propre) ont été adressés au laboratoire, aussitôt après leur réalisation, accompagnés d'une fiche individuelle de renseignements cliniques. Après centrifugation des prélèvements sanguins les plasmas étaient rapidement analysés ou conservés congelés si l'analyse était différée. Pour 5 patients le sang était prélevé sur papier Guthrie.

Afin d'établir le diagnostic de TCI, la chromatographie des acides aminés (CCM) sanguins et urinaires a été réalisée en première intention sur les échantillons reçus, elle a été complétée pour quelques patients par un dosage quantitatif des acides aminés sanguins par chromatographie liquide sur résine échangeuse d'ions.

L'étude qualitative et/ou quantitative du SA dans le sang et/ou les urines a été réalisée pour la plupart des patients (patients n° 1 à 23). En effet, la technique de dosage de ce métabolite n'est réalisée au laboratoire que depuis une année. Auparavant, les dosages étaient adressés, lorsque cela était possible, au laboratoire de biochimie de l'hôpital Debrousse de Lyon dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de biochimie de l'HER.

Le dosage de l'acide 5-aminolévulinique n'a intéressé que 7 patients (patients n° 1, 7, 8, 13, 16, 17 et 18).

Enfin, parmi les paramètres demandés dans le bilan paraclinique, la concentration de l'alpha-fœtoprotéine a été déterminée pour 5 patients (patients n° 7, 8, 10, 16 et 17).

Chromatographie des acides aminés : les acides aminés sanguins et urinaires ont été estimés par une méthode semi quantitative, la chromatographie sur couche mince (CCM). Tous les patients ont bénéficié de cette étude pour laquelle nous avons utilisé la technique de Krafczyk [10] qui consiste à séparer les acides aminés (en fonction de leur polarité) sur plaque de cellulose microcristalline par un mélange de solvants (butanol/ acétone/ eau/ acide acétique) et les révéler par la ninhydrine.

Dans ce système, les acides aminés polaires (arginine, lysine, ornithine, glycine, glutamate, aspartate) migrent très peu, la tyrosine et le tryptophane ont une migration intermédiaire et les acides aminés apolaires (leucine, isoleucine, valine, phénylalanine, méthionine) ont la plus grande distance de migration.

Etude du succinylacétone : le SA a été dosé à la fois dans le sang et les urines chez 3 patients, uniquement dans le

sang chez 6 patients et dans les urines chez 14 patients.

Pour l'ensemble des patients cette étude a été pratiquée sur prélèvement déposé sur papier Guthrie et conservé à +4°C. Une tache de 6 mm de diamètre a été poinçonnée au moment du dosage. Chaque tache équivalait en volume à 3 µl, 6 µl et 9 µl respectivement pour les échantillons d'urines, de plasma et de sang total.

La technique de dosage est basée sur la propriété du SA d'inhiber la  $\delta$ -aminolévulinatase déshydratase. Cet enzyme catalyse la condensation de deux molécules d'acide  $\alpha$ -aminolévulinique en porphobilinogène. Ce dernier est dosé par technique colorimétrique en présence du réactif d'Ehrlich. L'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la concentration de SA dans le prélèvement étudié.

Un test de dépistage a d'abord été réalisé en présence de témoins pathologique et normal. La comparaison de l'intensité de la coloration des échantillons étudiés avec celles des témoins utilisés a permis de déduire les échantillons positifs. Un test quantitatif a ensuite été réalisé pour ces échantillons positifs. Un taux de SA supérieur à 5 µmol/l dans le sang et 10 µmol/l dans les urines est considéré comme pathologique.

**Dosage de l'acide 5-aminolévulinique:** l'acide 5-aminolévulinique (ALA) éliminé dans les urines a été dosé par technique colorimétrique après purification de l'urine sur résine ionique: L'ALA contenu dans l'éluat donne un produit de condensation avec l'acétoacétate de méthyle: l'aminolévulinatase pyrrole. Ce dernier donne avec l'aldéhyde d'Ehrlich un dérivé coloré en rose qui est dosé par spectrophotométrie à 553 nm.

La concentration physiologique de l'ALA dans les urines est inférieure à 30 µmol/l.

**Dosage de l'alphafoetoprotéine:** l'alphafoetoprotéine a été dosée par technique immuno-enzymatique. Les valeurs de références sont inférieures à 8,4 ng/ml.

## RÉSULTATS

Notre série d'étude compte trente deux cas de suspicion de TCI (23 garçons et 9 filles). L'âge des patients varie entre 7 jours et 6,5 ans (médiane: 6,5 mois). Le tiers des patients sont issus d'un mariage consanguin et 12 % ont un antécédent de décès dans la fratrie dans un tableau d'hépatopathie. A l'examen clinique, l'hépatomégalie est le symptôme majeur, suivie de l'ictère et de l'ascite (tableau I).

**Tableau 1**

SIGNES CLINIQUES	TAUX P/r A LA SERIE
Hépatomégalie	66%
Ictère	47%
Splénomégalie	41%
Ascite	44%
Manifestations hémorragiques	22%
Atteinte rénale	6%
RSP/RPM	22%
Rachitisme	16%
Pâleur cutanéomuqueuse	9%
Trouble de la conscience	6%

Signes cliniques retrouvés chez les 32 patients suspects de tyrosinémie congénitale type I.

L'ensemble des résultats trouvés pour l'étude des acides aminés et celle du succinylacétone sont rapportés dans le tableau II.

**Tableau II**

Patients	Sexe	Age	CCM des AA sanguins	CCM des AA urinaires	SA sanguin (µmol/l)	SA urinaire (µmol/l)
1	M	6,5 A	Profil normal	Profil normal	---	< 10
2	M	7 M	Profil normal	Profil normal	< 5	---
3	F	3 M	Profil normal	Profil normal	< 5	---
4	M	2 M	Profil normal	Profil normal	< 5	< 10
5	M	16 M	Spots Tyr, Met	Profil normal	< 5	---
6	F	2 M	Profil normal	---	< 5	---
7	F	5 M	Spot de Tyr	Spot de Tyr	14,3	56,7
8	F	2,5 M	Spot de Tyr	Spot de Tyr	5,6	168
9	M	4 M	Spots Tyr,	Met Aminoacidurie	---	105
10	M	18 M	Spots Tyr,	Met Tyr et Met	---	> 80
11	M	6 M	Spots Tyr, Met	Hyperaminoacidurie	---	31,5
12	M	3 M	Spot Tyr	Hyperaminoacidurie	---	55
13	M	7 J	Non reçu	Hyperaminoacidurie	---	< 10
14	F	30 J	↑ globale	---	< 5	---
15	M	8 M	↑ globale	↑ globale	< 5	---
16	M	2,5 M	↑ Tyr et ↑ globale	Hyperaminoacidurie	---	1680
17	F	3 A	---	---	---	325
18	M	6,5 A	---	↑ globale	---	73
19	F	6,5 A	Spots Tyr, Met	---	---	+
20	M	2 M	Spots Tyr, Met	---	---	++
21	M	4 M	Spots Tyr, Met	---	---	105
22	M	8 M	Spots Tyr, Met	---	---	< 10
23	M	8 M	Spots Tyr, Met	---	---	+
24	M	4 M	Spot de Tyr	---	---	---
25	M	2,5 M	Spot de Tyr	---	---	---
26	M	10 A	↑ globale	↑ globale	---	---
27	M	9 M	↑ globale	↑ globale	---	---
28	M	2 A	Spots Tyr, Met	---	---	---
29	F	15 M	↑ Tyr et ↑ globale	---	---	---
30	F	7 A	Spots Tyr, Met	Spot de Tyr	---	---
31	M	3 A	Spot de Tyr	---	---	---
32	M	10 J	Profil normal	Spots de Tyr et Trp	---	---

Chromatogrammes et taux de succinylacétone des prélèvements étudiés.

Le diagnostic de TCI a été retenu chez 13 patients. Ces derniers ont présenté des profils chromatographiques sanguins et/ou urinaires orientant vers la pathologie suspectée (augmentation de la tyrosine isolée ou associée à celle de la méthionine dans le sang ; tyrosylurie et hyperaminoacidurie), des taux pathologiques de succinylacétone dans le sang et/ou les urines et des concentrations d'ALA urinaire et d'alphafoetoprotéine plasmatique augmentées pour les patients chez qui ces dosages ont été pratiqués (tableau III).

**Tableau III**

Patient	(ALA) en µmol/l	(AFP) en ng/ml
7	91,6	142.500
8	221	>35.000
10	---	19.677
16	446	5915
17	170	400.000
18	89	---

Taux d'acide 5-aminolévulinique (ALA) et d'alphafoetoprotéine (AFP) chez les 6 patients de la série qui ont pu bénéficier de ces dosages (valeurs de référence inférieures à 30 µmol/l pour l'ALA et à 8,4 ng/ml pour l'AFP)

Sur le plan clinique, l'hépatomégalie et l'ascite sont les signes majeurs présentés par nos malades tyrosinémiques (tableau IV). La notion de consanguinité est retrouvée dans

33 % des cas diagnostiqués.

**Tableau IV**

SIGNES CLINIQUES	POURCENTAGE
Hépatomégalie	69%
Ictère	31%
Splénomégalie	46%
Ascite	62%
Manifestations hémorragiques	38%
Atteinte rénale	8%
RSP/RPM	31%
Rachitisme	23%
Pâleur cutanéomuqueuse	15%
Trouble de la conscience	8%

Signes cliniques retrouvés chez les 13 patients pour lesquels le diagnostic de TCI est retenu.

## DISCUSSION

Dans notre série d'étude, le diagnostic de TCI a été retenu chez treize malades, écarté chez dix individus et non confirmé pour neuf patients.

Les treize patients tyrosinémiques ont présenté des arguments biologiques évocateurs de la TCI : augmentation de la tyrosine isolée ou associée à celle de la méthionine dans le sang, tyrosylurie, hyperaminoacidurie et taux d'ALA et d'AFP augmentés, lorsque ces deux derniers tests ont pu être réalisés. Le diagnostic de certitude a été apporté par la détermination du succinylacétone dont les taux sanguins et/ou urinaires étaient pathologiques chez les treize malades.

Sur le plan clinique, les principaux symptômes présentés par nos patients sont l'hépatomégalie et l'ascite.

La gravité des signes cliniques et l'âge de leur apparition permettent de classer la TCI en formes aiguë, subaiguë et chronique [7] :

La forme aiguë est la plus grave et la plus précoce. Elle se manifeste dans les premières semaines de la vie par une insuffisance hépatocellulaire sévère à l'origine d'un ictère, d'œdème, d'ascite et de troubles de l'hémostase. Chez les patients 7, 8, 9, 11, 12, 20 et 21 de notre série, la sévérité de l'atteinte hépatique et l'âge au moment de l'hospitalisation qui varie entre 2 et 6 mois permettent de penser à une forme aiguë de la maladie.

La forme subaiguë débute entre 6 et 24 mois de vie dans un tableau de tubulopathie et d'hépatopathie qui évolue vers la cirrhose. Le patient 10 de notre série serait atteint de cette forme de la maladie.

Enfin la forme chronique débute plus tardivement et donne la triade classique : cirrhose hépatique, tubulopathie proximale et rachitisme hypophosphatémique. Dans le cas des patients 17, 18 et 19 il s'agirait d'une forme chronique, plutôt atypique dans les deux derniers cas puisque la maladie s'est révélée respectivement par un rachitisme vitaminorésistant et une encéphalopathie. Aucun de ces deux patients n'a présenté d'hépatomégalie à l'examen clinique.

Le dosage du SA a trouvé des taux normaux chez dix patients de la série, ce qui nous a permis d'infirmer le diagnostic de TCI. Ce dernier a été suspecté par la symptomatologie clinique et non appuyé par la CCM des acides aminés chez six patients. Par contre, chez quatre patients qui présentaient les symptômes d'une atteinte hépatique, une hypertyrosinémie associée à une

hyperméthioninémie (patients 5 et 22) ou à une augmentation globale des acides aminés sanguins (patients 14 et 15) a été notée. L'hypertyrosinémie observée chez ces patients pourrait être reliée à d'autres pathologies. En effet, elle n'est pas spécifique de la TCI, elle est aussi observée dans la tyrosinémie transitoire due au déficit en tyrosine oxydase et dans la tyrosinémie de type II dont la cause est un déficit en tyrosine transaminase. Enfin, l'hypertyrosinémie associée à l'augmentation du taux de méthionine et à une tyrosylurie, quoiqu'elle est très évocatrice de la TCI est présente aussi dans les insuffisances hépatocellulaires majeures, les hépatites néonatales, la galactosémie congénitale et l'intolérance héréditaire au fructose, lesquelles pathologies constituent des diagnostics différentiels de la TCI [1]. Quant à l'augmentation globale des acides aminés sanguins, elle pourrait s'expliquer par l'inefficacité des hépatocytes à utiliser ces acides aminés pour la synthèse protéique.

Le taux de succinylacétone n'a pas pu être déterminé pour neuf patients de notre série. Chez ces patients, malgré un contexte clinique et pour certains d'entre eux des chromatogrammes des acides aminés évocateurs de la tyrosinémie hépatorénale, le diagnostic n'a pas pu être retenu avec certitude.

Le diagnostic de TCI est avant tout un diagnostic biologique. En effet, les signes cliniques seuls ne peuvent trancher car il existe de nombreux diagnostics différentiels [1]. Le bilan biologique standard, la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires et le dosage de l'acide d-aminolévulinique peuvent être des éléments d'orientation, cependant seules l'étude du succinylacétone et la détermination de l'activité de la fumaryl acétoacétase dans les fibroblastes ou les leucocytes constituent des preuves irréfutables.

En effet, les atteintes hépatorénales sont à l'origine de perturbations du bilan biologique: l'hypoglycémie, la diminution des protéides sanguins en général et de l'albumine et des facteurs de la coagulation en particulier sont en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire. La cytolysé hépatique est à l'origine de l'augmentation de la bilirubine et de l'activité des transaminases [11]. Le taux d'alpha-fœtoprotéine peut être faible ou augmenté. Il a été rapporté que des taux faibles sont observés dans les processus cirrhotiques peu marqués alors que les fortes concentrations sont le témoin d'un stade avancé [12]. Sur le plan rénal, une hyperphosphatasémie peut accompagner le rachitisme. Enfin, la tubulopathie est à l'origine de la fuite urinaire de glucose, des phosphates, du calcium, des protéines et des acides aminés.

La CCM des acides aminés sanguins permet de mettre en évidence une hypertyrosinémie et une hyperméthioninémie. L'augmentation de la méthionine est due à l'action inhibitrice du FAA et du MAA sur la méthionine-S-adenosyl transférase [13]. Il a été rapporté que la présence de la méthionine de façon précoce et l'intensité de son spot sur le chromatogramme sont de bons critères d'évaluation de la maladie [11]. Dans les urines, une hypertyrosylurie accompagnée d'une hyperaminoacidurie est notée [1]. La CCM ne permet pas cependant de confirmer le diagnostic car d'une part, il n'est pas toujours évident de détecter une augmentation de la tyrosine, notamment dans le cas d'urines diluées ou dans les formes chroniques où l'augmentation de cet acide aminé est modérée (environ 165  $\mu\text{mol/l}$  pour une concentration de référence de 75  $\mu\text{mol/l}$ ) [1]. D'autre part, l'hypertyrosinémie n'est pas spécifique de la tyrosinémie hépatorénale. Ainsi, la CCM, réalisée en première intention constitue un test d'orientation essentiel mais ne peut à elle seule confirmer le diagnostic. Elle peut



être complétée par le dosage des acides aminés par chromatographie liquide sur résine échangeuse d'ions. Cette technique pourrait permettre aussi de suivre les taux de phénylalanine, tyrosine et méthionine chez les patients mis sous un traitement diététique appropriée [14,15].

La constatation d'une excrétion accrue du d-ALA dans les urines est un second argument de diagnostic biologique [1,16]. Cependant un taux urinaire pathologique est aussi retrouvé dans les porphyries hépatiques et dans les intoxications au plomb [1,16,17,18].

La confirmation diagnostique de la TCI est apportée par la présence de taux pathologiques de SA dans le sang et/ou les urines ou par la mise en évidence d'une activité enzymatique faible de la FAAH dans les fibroblastes et les lymphocytes [19, 20]. Comme l'étude enzymatique n'est réalisable que dans les laboratoires spécialisés, tout l'intérêt est attribué à l'étude du SA dont la technique de dosage est de réalisation facile, elle est spécifique, sensible et reproductible. Ainsi, le SA constitue un marqueur spécifique de la TCI [21] et permet non seulement d'établir un diagnostic post-natal mais aussi anténatal en réalisant une amniocentèse entre la 15<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée [22,23]. Outre son intérêt diagnostique, l'étude de ce métabolite permet d'évaluer l'efficacité du traitement médicamenteux utilisant le NTBC (2-nitro-4-

trifluorométhyl benzoyl 1,3 cyclohexanedione) qui bloque la p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase prévenant ainsi la formation du MAA et FAA et donc du SA. Une réponse favorable à ce traitement se traduira par une cinétique de concentration décroissante de SA [24].

## CONCLUSION

La TCI est une maladie certes peu fréquente, cependant sa gravité et la disponibilité de moyens thérapeutiques (régime diététique pauvre en tyrosine, phénylalanine et méthionine et traitement au NTBC) prévenant les complications incitent à faire un diagnostic précoce. Devant une suspicion de TCI, la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires doit être demandée en première intention suivie éventuellement du dosage de l'acide 5-aminolévulinat dans les urines. La confirmation du diagnostic sera apportée par l'étude du succinylacétone, métabolite pathognomonique de la tyrosinémie congénitale de type I. La technique de dosage s'applique aussi bien aux échantillons liquides qu'à ceux déposés sur papier Guthrie. Cette dernière possibilité permet un envoi aisé des échantillons par voie postale en vue de réaliser ces dosages en sous-traitance et permet d'éviter les aléas des mauvaises conditions de conservation pendant le transport.

## REFERENCES

- 1- Saudubray J M.** Déficit héréditaires du catabolisme des acides aminés : aminoacidopathies et aciduries organiques- in P. Godeau, S. Herson et JC Piette, Traité de Médecine, Flammarion Médecine-science, troisième édition, (1996), p 1526-1528.
- 2- Phaneuf D, Labelle T, Berube D and al.** Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15 Am. J. Hum. Genet. (1991); 4, p 525-535
- 3- St Louis M, Tanguay R M.** Mutations in fumaryl acetoacetase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview - Hum. Mutat., (1997); 9, p291-299
- 4- Poggi-Travet F, Jouvet P, Martin D and al.** Maladies héréditaires du métabolisme à révélation néonatale- Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-049-K, 30, (1997), 15p
- 5- Ogier H, Touati G.** Aminoacidopathies - Edition technique- Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie, 4-059-P, 10, (1993), 8p.
- 6- Kruh J.** Biochimie, Etudes Médicales et Biologiques- Hermann collection (1983), tome 2, pp251
- 7- Halvorsen S, kvittingen EA, Flatmark A.** Outcome of therapy of hereditary tyrosinemia - Acta. Pediatr. Scand, (1988); 30, p 425-428
- 8- Goldsmith LA, Laberge C.** Tyrosinemia and related disorders. In: CR. Scriver, AL. Beaudet, S. Sly and al, the metabolic basis of inherited disease- 6<sup>th</sup> ed. New york: Mc Graw-hill, (1989): p 556-562.
- 9- De Braekeleer M, Larochelle J.** Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac St. Jean- Am. J. Hum. Genet, (1990), 47, p 302-307
- 10- Krafczyk F, Helger R, Lang H, Bremer HJ.** Thin layer chromatographic screening test for aminoacid anomalies without desalting using internal standards- Clin. Chim. Acta, 35,(1971),p 345-351.
- 11- Larochelle J, Prive L, Belanger M and al.** Tyrosinémie héréditaire : étude clinique et biologique de 62 cas - Pédiatrie, (1973) ; 28 (1), p5-18
- 12- Belanger M, Belanger L.** Tyrosinémie héréditaire et alpha-foetoprotéine. Intérêt clinique de l'alpha-foetoprotéine dans la tyrosinémie héréditaire - Path. Biol, (1973), 29; p 445-449.
- 13- Grompe M, St louis M and al.** A single mutation of the fumarylacetoacetase gene in french Canadians with hereditary tyrosinemia I - N. Engl. J. Med, (1994); 7, p 331-335.
- 14- Jean P, Odièvre M.** Le traitement diététique de la tyrosinémie héréditaire. A propos de sept cas, J. Pediatr, (1984) ; 31, p33-40
- 15- Saudubray JM, Poggi F.** Maladies héréditaires du métabolisme- In PC. Sizonenka C. Griscelli- Précis de Pédiatrie, Payot, Lausanne. Doin. Paus.,(1996), p 1065-1175
- 16- Sassa S, Kappas A.** Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. Profound inhibition of delta aminolevulinic acid dehydratase activity by succinyl acetone, J. Clin. Invest, (1993); 7, p 625-634
- 17- Nordmann Y.** Les porphyries héréditaires humaines- revue française des laboratoires, (mars 1995); 274, p 107-112
- 18- Martin DW, Mayer PA, Rodwel VW.** porphyries et pigments biliaires, Précis de biochimie de Harper- les presses de l'université Laval, éd ESKA, (6<sup>ème</sup> édition, 1985), Québec/ Paris, p 359
- 19- Berger R, Smith GPA, Stoker SA De Vries and al.** Deficiency of fumaryl-acetoacetase in a patient with hereditary tyrosinemia. Clin. Chim. Acta, (1981); 114, p 37-44.
- 20- Kvittingen EA, Halvorsen S, Jellume E.** Deficient fumaryl-acetoacetate hydrolase activity in lymphocytes and fibroblasts from patients with hereditary tyrosinemia - Pediatr. Res, (1983); 17, p 541-544
- 21- Goulden KJ, Moss MA, Cole DE and al.** In the initial diagnosis of tyrosinemia: three cases reports and a review of the literature. Clin. Biochem, (1987); 20, p207-212
- 22- Kvittingen EA.** Hereditary tyrosinemia type I, Scand. J. Clin. Lab. Invest, (1986); 184 (supp), p 27-34
- 23- Holme E, Lindstedt S.** Neonatal screen for hereditary tyrosinemia type I - Lancet, (1992); 3, p340
- 24- Lindstedt S, Holme E and al.** Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4- hydroxy phenyl pyruvate dioxygenase - Lancet, (1992); 340, p 813-817.