

# La tyrosinémie néonatale chez les Inuits

Réseau de médecine génétique du Québec

C. R. Scriver, J. Morissette, T. Perry Jr, L. Lasley  
C. L. Clow, D. Coulter, C. Laberge

## Summary

Neonatal hypertyrosinemia (NT) is the most prevalent disorder of amino acid metabolism in man. The incidence of NT is 10-20 times higher in the Inuit population of the Eastern arctic compared to Caucasian controls. Gestational immaturity, tyrosine overload and ascorbate insufficiency, the usual causes of NT, do not explain it in the Inuit and no cause has yet been found. We classify Inuit NT as a metabolic polymorphism of possible climatic adaptive value. Blood tyrosine and thyroxine (T<sub>4</sub>) levels are negatively correlated in the newborn (*table*). The correlation is less in the Inuit than in the Caucasian newborn. NT may have adaptive significance for T<sub>4</sub> homeostasis and thermogenesis in the Inuit.

**L**a tyrosinémie néonatale chez les Inuits constitue-t-elle un exemple de polymorphisme métabolique d'adaptation climatique?

La perturbation la plus fréquente de l'homéostasie des acides aminés chez l'homme s'exprime sous la forme de la tyrosinémie néonatale (TN) [1]. Celle-ci est définie ici comme la concentration sanguine de tyrosine qui dépasse le seuil déterminé par le Programme de dépistage néonatal du Réseau de médecine génétique du Québec lors du premier test de dépistage effectué chez le nouveau-né [2]. La valeur de ce seuil, pour notre réseau, a varié de 6,5 mg/dl à 9 mg/dl au cours des années selon les techniques utilisées pour identifier le diagnostic de tyrosinémie héréditaire (TH). La TN est habituellement une anomalie transitoire. Elle est particulièrement répandue au sein de la population inuite vivant dans l'Arctique de l'est canadien [3]; son incidence chez les nouveaux-nés inuits était de 14,3 % en 1970-1972 (années où le programme arctique a débuté) contre 0,9 % chez les Canadiens français et 0,5 % chez les autres. Une telle incidence a d'abord été attribuée à une alimentation déficiente en acide ascorbique (vitamine C) dans les populations arctiques et sub-

arctiques. Une enquête *Nutrition Canada* [4] rapportait alors que 14 % des enfants et 47 % des femmes enceintes dans la population inuite présentaient un « risque élevé » de carence en acide ascorbique en raison de leur faible taux sérique d'acide ascorbique. On suggéra aux populations de l'est de l'Arctique une alimentation plus riche en vitamine C. Cependant une surveillance continue a montré que le problème de TN n'en était pas résolu pour autant; l'incidence de TN était de 10,7 % chez les Inuits en 1976 et elle est demeurée à ce niveau comme en fait état une étude ultérieure (1979-1983). D'autres études révélèrent que ni l'immaturation gestationnelle, ni une déficience en co-facteur (vitamine C), ni une ingestion excessive de tyrosine pouvaient expliquer le phénotype dépisté [5] chez les Inuits et que nous appelons un phénotype métabolique polymorphique (<sup>1</sup>).

Trois conditions, prises ensemble ou séparément, expliquent habituel-

(<sup>1</sup>) Le polymorphisme génétique se définit comme un phénotype variant (polypeptidique ou ADN) qui se retrouve chez 2 % ou plus des individus dans une population de référence; ceci implique donc que 1 % ou plus des gènes à un locus spécifique sont de forme variante. Ici nous appliquons ce concept à un phénotype métabolique (TN) en présumant que le génotype puisse être un facteur déterminant de ce phénotype particulier chez les Inuits.

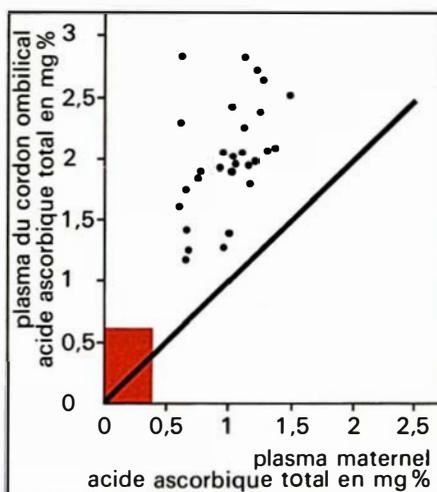


Figure 1. Relations entre les niveaux d'acide ascorbique du sang de cordon ombilical et du sang maternel dans 29 paires d'échantillons prélevés lors d'accouchements à terme chez les Inuits. Les zones ombragées indiquent les « valeurs de risque » pour une carence en vitamine C selon l'enquête de Nutrition Canada [4]. Aucun individu n'a une telle carence. Les fœtus inuits ont donc un gradient transplacentaire normal pour le co-facteur de la pHPP oxydase, l'acide ascorbique.

lement le phénotype TN [1] : (a) l'immaturation ontogénique d'un enzyme hépatique essentiel, l'oxydation de la tyrosine [4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, E.C. 1.14.2.2 (pHPP-oxydase)]; (b) une ingestion élevée dans un régime riche en protéine; (c) une saturation incomplète de l'apoenzyme pHPP-oxydase par son co-facteur naturel qu'est la vitamine C. Ce dernier enzyme est facilement inhibé soit par une accumulation de son substrat [l'acide *p*-hydroxyphénylpyruvique (pHPP)] qui est le produit de la transamination de la tyrosine, soit par une déficience de son co-facteur. Les enfants prématurés dont le régime alimentaire est riche en protéine mais pauvre en acide ascorbique sont particulièrement susceptibles de développer le phénotype TN. Nous avons étudié chacun de ces « facteurs de risque » dans la population inuite.

### Incidence de TN

Les taux de tyrosine ont été mesurés par une méthode fluorimétrique automatisée [6] sur du sang total séché sur papier filtre au moment du départ de la pouponnière, ou lors de la première visite à domicile après l'accouchement. En 1976, le groupe des nouveaux-nés inuits (N=177) comportait 10,7% de TN (N=19); au contraire les nouveaux-nés canadiens français (témoins, N=6 495) de la région de la ville de Québec présentaient une incidence de 1% (N=64) pour la même période ( $p < 0,0001$ ). Les données de dépistage pour les années 1979-1983 confirment que le phénotype TN était 17 fois plus fréquent dans la population de nouveaux-nés inuits que dans celle des caucasiens. Les nouveaux-nés inuits porteurs de TN ont été suivis et aucun n'a présenté un phénotype de TN ni d'autres formes de tyrosinémie persistante [1, 7].

### Poids à la naissance

Nous avons utilisé le poids de naissance comme indice de maturité gestationnelle. En 1976, les Caucasiens avec TN pesaient en moyenne 700 grammes de moins que ceux de

la cohorte caucasienne normale. Les Inuits avec TN avaient le même poids de naissance que les autres nouveaux-nés inuits, aussi bien dans l'étude faite en 1976 que dans la période de 1979-1983. L'immaturation gestationnelle qui s'accompagne d'une déficience en pHPP oxydase (ou peut-être en tyrosine aminotransaminase, E.C. 2.6.1.5) n'est donc apparemment pas la cause du phénotype TN chez les Inuits alors qu'elle l'est probablement chez les Caucasiens TN.

### Apport alimentaire en tyrosine

En 1976, les nouveaux-nés caucasiens nourris au biberon recevaient un apport de protéine plus grand que les nouveaux-nés inuits<sup>(2)</sup>. De plus, 27% des nouveaux-nés inuits étaient allaités alors qu'à cette époque, la proportion de Caucasiens nourris au sein était beaucoup plus faible. Le lait maternel des mères inuites fut analysé pour déterminer son contenu en tyrosine (tyrosine libre ou sous forme de liaison peptidique) : il ne contenait pas d'excès de tyrosine comparative-ment au lait de mères caucasiennes [8]. Un apport excessif en tyrosine dans le régime alimentaire ne semble donc pas expliquer le phénotype TN des Inuits.

### Niveau plasmatique de vitamine C

En 1976, nous avons mesuré le taux plasmatique d'acide ascorbique chez des Inuits : 54 hommes, 40 femmes et 56 femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse ainsi que sur 29 échantillons couplés obtenus au moment de l'accouche-

(2) Un régime élevé en protéine pour les nouveaux-nés (plus de 3 g/kg par jour, quelques fois aussi élevé que 9 g/kg) était une pratique courante dans la communauté canadienne-française il y a 10 ans. Un changement subséquent vers un régime plus bas en protéine fut suivi par une diminution de l'incidence de TN dans cette population. Une corrélation similaire entre la pratique diététique et la fréquence de TN fut aussi observée dans les années 1970 au Royaume-Uni (I. Smith, comm. pers., 1984).

ment (sang maternel et sang du cordon ombilical) [9]. Nous avons démontré que l'acide ascorbique demeurait stable dans des conditions de transport aérien. Nous n'avons aucune preuve d'une carence en vitamine C. Les échantillons « couplés » (plasma maternel-plasma du cordon ombilical) ont montré des taux adéquats de vitamine C, la concentration plasmatique ombilicale étant même plus élevée que celle mesurée chez la mère (figure 1), indiquant un passage transplacentaire normal d'acide ascorbique chez les Inuits. Trois des nouveaux-nés étudiés dans ce protocole ont par la suite développé le phénotype TN.

Ces résultats indiquent que les trois causes habituelles de TN n'expliquent pas l'incidence élevée de ce phénotype chez les Inuits. Il n'y a aucune indication permettant d'incriminer une déficience de tyrosine amino-transférase ou toute autre cause de tyrosinémie [1, 7]. Bien que ce phénotype métabolique soit polymorphe dans ce groupe ethnique (cf. note 1), nous ne pouvons dire d'une façon certaine qu'il soit un polymorphisme génétique. Cependant, nous connaissons l'existence de tels polymorphismes, à la fois métaboliques et génétiques chez les Inuits, tel celui qui entraîne l'excrétion urinaire élevée d'acide  $\beta$ -aminoisobutyrique [10] et qu'on retrouve dans les populations apparentées d'origine mongolienne.

Le taux de thyroxine ( $T_4$ ), un indice d'adaptation au froid à la naissance, fut mesuré par méthode radio-immunologique automatisée [11] sur les mêmes échantillons de sang séché sur papier filtre que ceux qui furent utilisés pour la détermination des taux sanguin de tyrosine. Comme indice d'immaturité néonatale, nous avons trouvé, lors de l'étude de 1976, une corrélation négative entre les niveaux sanguins de tyrosine et de  $T_4$ , les niveaux élevés de tyrosine accompagnant de faibles taux de  $T_4$ ; cette corrélation était beaucoup plus importante chez les Caucasiens. Dans les données recueillies en 1981-1983, cette corrélation négative entre  $T_4$  et tyrosine était confirmée ( $r = -0,25$  chez les Caucasiens;  $r = -0,07$  chez les Inuits).

Le tableau I montre d'une autre façon que les taux de  $T_4$  exprimés en « scores Z » sont plus éloignés de la moyenne géométrique quotidienne du programme de dépistage chez les Caucasiens avec TN par rapport aux Inuits de même phénotype. D'une façon générale, les Inuits sont plus près de la moyenne de la population du Québec que les Caucasiens ( $F = 7,04$  contre  $F = 53,01$ ), quel que soit le poids à la naissance.

Si les taux de  $T_4$  constituent un indice de maturité néonatale, ils sont aussi en corrélation avec le poids à la naissance [12]. Nous avons étudié la distribution des valeurs de tyrosine,  $T_4$  et du poids ainsi que les corrélations de ces variables entre elles, dans les populations caucasiennes et inuites. Dans les études de 1976 et de 1981-1983, les poids étaient plus faibles chez les Caucasiens avec TN ( $p < 0,001$ ) que chez leurs témoins non-TN, alors que cette différence n'était pas observée chez les Inuits TN. Le poids de ces derniers était plus élevé ( $p < 0,05$ ) que celui des Caucasiens

TN [ $3,15 \pm 0,47$  kg, (moyenne  $\pm$  écart-type) contre  $2,58 \pm 0,80$  respectivement]. Le poids était donc une variable beaucoup plus déterminante de la distribution négative des taux de  $T_4$  chez les Caucasiens que chez les Inuits.

Nous avons envisagé l'hypothèse où le phénotype TN puisse représenter une adaptation de la thermogénèse néonatale [13] chez les Inuits qui sont par ailleurs bien adaptés à vivre dans un climat froid. La relative hyperthyroïdie qui apparaît chez le nouveau-né est importante pour le maintien de la thermogénèse néonatale par ses effets sur les tissus adipeux bruns durant cette période d'adaptation au milieu extra-utérin. Ces effets ne sont médiés par les catécholamines qu'en présence d'un niveau de  $T_4$  élevé ou normal. Une élévation de la tyrosine pourrait ainsi faire fonction de « réservoir » qui, chez les Inuits, assurerait une production continue de  $T_4$  et de catécholamines, constituant ainsi un phénotype original d'adaptation climatique dès la naissance.

Il serait intéressant de savoir si les

niveau de $T_4$ (b)	Caucasiens			Inuits		
	sans TN	avec TN (a)	total	sans TN	avec TN (a)	total
moyenne	-0,057	-0,985	-0,066 2 (c)	0,05	-0,528	-0,016 4 (d)
écart-type	0,94	1,125	0,943	0,876	0,837	0,889
N	5 278	55	5 333	132	18	150

(a) Définie à partir d'un taux de tyrosine au-dessus d'un seuil arbitraire (cf. texte).

(b) Distribution des valeurs exprimées en termes d'écart-type de la moyenne géométrique quotidienne des échantillons analysés (score Z).

(c)  $F = 53,01$  différence très significative ( $p < 0,001$ ).

(d)  $F = 7,04$  différence significative ( $p < 0,01$ ).

Inuits vivant en Alaska et dans l'Arctique soviétique ont aussi une incidence élevée de TN et si ce phénotype polymorphique se maintient chez les enfants nés de parents inuits adaptés à la vie dans des régions plus au Sud.

Ce problème pourrait avoir des conséquences sur la santé des Inuits. En effet, une tyrosinémie importante et persistante pourrait avoir des suites néfastes sur le développement cognitif de l'enfant [14] (3). C'est pourquoi il est recommandé de surveiller les taux de tyrosine chez les enfants porteurs de ce phénotype et, si nécessaire, d'instaurer un traitement permettant de réduire ces taux à la normale [1]. Cependant, si le phénotype TN témoigne chez les Inuits d'une meilleure adaptation au climat et au mode de vie, il faudrait mieux en comprendre les mécanismes avant de créer artificiellement un état potentiellement dyshoméostatique. ■

(3) Le docteur Arthur Veale (Comm. pers., 1981) a aussi observé des effets comparables d'une TN persistante sur le développement cognitif dans une cohorte de la Nouvelle-Zélande.

#### Remerciements

Les docteurs Perry et Coulter étaient membres du personnel médical du Montreal Children's Hospital et ont participé à cette étude à ce titre, lors de leur stage de service en Arctique au Frobisher Bay General Hospital. Nous remercions le docteur Otto Schaefer pour son intérêt et ses commentaires. Ce travail a été subventionné par le Réseau de médecine génétique du Québec et le Conseil de la Recherche médicale du Canada. Nous remercions Lynne Prévost et Huguette Rizziéro pour leur aide dans la préparation du manuscrit.

#### RÉFÉRENCES

1. Scriver C R, Rosenberg L E. Tyrosine. Chapter 16. In: *Amino Acid Metabolism and its Disorders*. Philadelphia : Saunders, 1973; 338-69.
2. Scriver C R, Laberge C, Clow C L, Fraser F C. Genetics and medicine: An evolving relationship. *Science* 1978; 200 : 946-52.
3. Clow C L, Laberge C, Scriver C R. Neonatal tyrosinemia and evidence for deficiency of ascorbic acid in Arctic and subarctic peoples. *Can Med Assoc J* 1975; 113 : 624-6.
4. Nutrition Canada (Bureau of Nutrition Science). The Eskimo Survey Report. Chapter 8. Ascorbic acid. Dept Nat Health and Welfare. Government of Canada, Ottawa 1975; 65-72.
5. Scriver C R, Perry T Jr, Lasley L, Clow C L, Coulter D, Laberge C. Neonatal tyrosinemia (NT) in the Eskimo. Result of a protein polymorphism? (*Abstr*) *Pediatr Res* 1977; 11 : 411.
6. Grenier A, Laberge C. A modified automated fluorimetric method for tyrosine determination in blood spotted on paper: a mass screening procedure for tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1974; 57 : 71-5.
7. Goldsmith A. Tyrosinemia and related disorders. In: Stanbury J B, Wyngaarden J B, Fredrickson D S, Goldstein J L, Brown M S, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York : McGraw Hill, 1983; 287-99.
8. Nayman R, Thomson M E, Scriver C R, Clow C L. Observations on the composition of milk-substitute products for the treatment of inborn errors of amino acid metabolism. Comparisons with human milk. *Am J Clin Nutr* 1979; 32 : 1279-89.
9. Pelletier O, Brassard R. A new automated method for serum Vitamin C. *Adv Automated Analysis*, 1972. Technicon Internal. Congress. Pharmaceutical Sciences 1973; 9 : 73-80.
10. Sutton H E. Beta-aminoisobutyricaciduria. In: Stanbury J B, Wyngaarden J B, Fredrickson D S, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1960; 792-806.
11. Dussault J H, Laberge C. Dosage de la thyroxine (T<sub>4</sub>) par méthode radio-immunologique dans l'éluat séché : nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale? *Union Med Can* 1973; 102 : 2062-4.
12. Dussault J H, Morissette J, Laberge C. Blood thyroxine concentration is lower in low-birth-weight infants. *Clin Chem* 1979; 25 : 2047-9.
13. Fisher D A, Klein A H. The ontogenesis of thyroid function and its relationship to neonatal thermogenesis. In: Tulchinsky D, Ryan K J, eds. *Maternal-Fetal Endocrinology* Philadelphia: Saunders, 1980; 15 : 281-93.
14. Mamunes P, Prince P E, Thornton N H, Hunt P A, Hitchcock E S. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976; 57 : 675-80.

#### ADRESSES

C. R. Scriver, L. Lasley, C. L. Clow : De Belle Laboratory for Biochemical Genetics. McGill University-Montreal Children's Hospital, Research Institute Montréal, Québec H3H 1P3.

J. Morissette, C. Laberge : Service de Médecine génétique. Centre Hospitalier de l'Université Laval Ste-Foy, Québec G1V 4G2.

T. Perry Jr, D. Coulter : Department of Pediatrics. Montreal Children's Hospital, 2300 Tupper Street, Montreal, Québec H3H 1P3.

#### TIRÉS A PART

C. R. Scriver : Montreal Children's Hospital. 2300 Tupper Street, Montreal, Québec H3H 1P3, Canada.