



**HAL**  
open science

## Phénylcétonurie et grossesse

Aurore Chopin

► **To cite this version:**

| Aurore Chopin. Phénylcétonurie et grossesse. Gynécologie et obstétrique. 2013. dumas-00872317

**HAL Id: dumas-00872317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00872317>**

Submitted on 11 Oct 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**École de Sages-Femmes de Caen**

# **PHÉNYLCÉTONURIE ET GROSSESSE**

Mémoire présenté et soutenu par

**Aurore Chopin**

Née le 9 Octobre 1988

En vue de l'obtention du Diplôme d'État

De Sage-Femme

Promotion 2009 - 2013

Bibliothèque universitaire Santé

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

*Pour en savoir plus :*

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

*Je remercie tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire et  
particulièrement,  
Merci au Docteur Alina Arion, tutrice de ce mémoire pour sa disponibilité, son  
aide et ses recommandations,  
Merci à Madame Marie-Odile Leglinel, sage-femme enseignante pour ses  
conseils, ses relectures et corrections ainsi que son soutien,  
Merci aux diététiciennes, Mme Bresson, Mme Gras et Mme Grout pour leur aide  
concernant ma recherche de patientes et la mise à disposition des dossiers,  
Merci aux patientes pour le temps qu'elles m'ont consacré et pour s'être livrées  
en toute confiance,*

*Un grand merci aux enseignantes de l'école de sages-femmes et à la directrice  
pour ses quatre années de formation initiale, à mes collègues de promotion, et plus  
particulièrement à mes 6 complices, pour tous les moments partagés ensemble,*

*Enfin, je remercie mes parents, mes frères, et Quentin, pour leur présence et leur  
soutien qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici.*

# Sommaire

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## PREMIÈRE PARTIE : Revue de la littérature

<b>I : PHÉNYLCÉTONURIE .....</b>	<b>2</b>
1. Généralités.....	2
1.1. Définition .....	2
1.2. Historique .....	2
1.3. Epidémiologie .....	3
2. Physiopathologie .....	4
2.1. Mutations responsables et transmission .....	4
2.2. Pathogénie .....	5
3. Manifestations cliniques en l'absence de traitement .....	5
4. Différents types de phénylcétonurie.....	6
4.1. Phénylcétonurie typique ou classique .....	6
4.2. Phénylcétonurie atypique ou non classique.....	6
4.3. Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP).....	7
4.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne .....	7
5. Diagnostic .....	7
5.1. Diagnostic différentiel .....	7
5.2. Dépistage néonatal .....	8
6. Traitement .....	9
6.1. Prise en charge initiale .....	9
6.2. Objectifs thérapeutiques.....	10
6.3. Principes du traitement diététique .....	11
6.4. Différentes étapes du régime.....	11
6.5. Traitements médicamenteux .....	12
7. Pronostic.....	13
<b>II : PHÉNYLCÉTONURIE ET GROSSESSE .....</b>	<b>14</b>
1. Retentissement de la phénylcétonurie sur la grossesse .....	14
1.1. Physiopathologie .....	14
1.2. Fausse couche spontanée (FCS).....	14
1.3. Embryofœtopathie hyperphénylalaninémique (EFH) .....	15
2. Retentissement de la grossesse sur la PCU .....	16
2.1. Information des jeunes filles .....	17
2.2. Programmation de la grossesse .....	17
2.3. Observance du régime .....	18
2.4. Complications .....	19
2.5. Grossesses non suivies .....	19
3. Prise en charge .....	20
3.1. En préconceptionnel.....	20
3.2. Suivi durant la grossesse .....	21
3.3. Elargissement du régime .....	22
3.4. En post-partum .....	22

4.	Traitements.....	23
4.1.	Bénéfices, limites et risque du régime.....	23
4.2.	Tétrahydrobioptérine.....	24
4.3.	Existence d'une méthode détournée pour éviter le régime.....	24

## **DEUXIÈME PARTIE: Etude de cas**

### **I : CRITERES DE L'ETUDE .....25**

1.	Population.....	25
2.	Méthode.....	25
3.	Objectifs.....	25
4.	Recueil des données.....	26

### **II : RESULTATS.....26**

1.	Caractéristiques générales de la population étudiée.....	26
2.	De la naissance à l'âge adulte.....	27
3.	Période pré-conceptionnelle.....	29
3.1.	Désir d'enfant.....	29
3.2.	Consultation pré-conceptionnelle.....	29
3.3.	Reprise du régime.....	30
3.4.	Arrêt de la contraception.....	30
3.5.	Délai avant conception.....	31
3.6.	Conseil génétique.....	32
4.	Déroulement de la grossesse.....	32
4.1.	Suivi métabolique.....	33
4.2.	Variations de poids et fatigue.....	35
4.3.	Suivi obstétrical.....	36
4.4.	Aspect psychologique.....	37
4.5.	Terme.....	37
4.6.	Mode d'accouchement.....	38
4.7.	Caractéristiques du nouveau-né.....	38
5.	Post-partum.....	38
5.1.	Arrêt du régime et reprise de contraception.....	38
5.2.	Allaitement maternel.....	39
5.3.	Test du Guthrie du nouveau-né.....	39
5.4.	Devenir des enfants.....	40
6.	Vécu de la grossesse et avenir.....	40
6.1.	Vécu global de la grossesse.....	40
6.2.	Différences entre deux grossesses.....	40
6.3.	Place du personnel soignant dans le suivi.....	41
6.4.	Avenir.....	41
7.	Tableau récapitulatif.....	42

## **TROISIÈME PARTIE : Discussion**

### **I : LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ETUDE .....43**

1.	Limites de l'étude.....	43
2.	Points forts de l'étude.....	43

<b>II : ANALYSE ET COMPARAISON DES DONNEES .....</b>	<b>44</b>
1. Prise en charge métabolique de la PCU dans l'enfance et l'adolescence.....	44
2. Programmation de la grossesse .....	46
2.1. Projet de grossesse .....	46
2.2. Prise en charge pré-conceptionnelle.....	47
3. Conseil génétique .....	48
4. Prise en charge de la grossesse.....	50
4.1. Suivi métabolique.....	50
4.2. Suivi obstétrical et échographique .....	52
4.3. Grossesses mal suivies .....	53
5. Post-partum .....	54
6. Vécu de la grossesse par les femmes PCU.....	54
7. Connaissance de la prise en charge des grossesses PCU par le personnel médical .....	56
8. Avenir.....	56
<b>III : BILAN DE L'ANALYSE ET PROPOSITIONS .....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE I : Critères pour un programme de dépistage systématique .....</b>	<b>65</b>
<b>ANNEXE II : Lettre envoyée aux patientes.....</b>	<b>66</b>
<b>ANNEXE III : Fiche de recueil de données.....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXE IV : Grille d'entretien.....</b>	<b>69</b>
<b>ANNEXE V : Histoires de vie des patientes incluses dans l'étude .....</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXE VI : Brochure de l'AFDPHE.....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXE VII : Correspondances entre IMC et prise de poids recommandée durant la grossesse .</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXE VIII : Recommandations de l'HAS concernant le type de suivi des grossesses en fonction des situations à risque .....</b>	<b>81</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APDPHE: Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

BH4 : tétrahydrobioptéine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

EPH : EmbryoFœtopathie Hyperphénylalaninémique

FCS : Fausse Couche Spontanée

HAS : Haute Autorité de Santé

HPMP : HyperPhénylalaninémie Modérée Permanente

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

MFIU : Mort Fœtale In Utero

MPKUCS : Maternal PhenylKetonuria Collaborative Study

PAH : phénylalanine hydroxylase

PC : Périmètre Crânien

PCU: PhénylCétonUrie

Phe : phénylalanine

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'Aménorrhée



# INTRODUCTION

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique autosomique récessive liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Aujourd'hui, le dépistage de cette maladie est systématique et la mise en route précoce d'un régime diététique restreint en phénylalanine durant l'enfance permet aux patients atteints d'avoir un développement staturo-pondéral, psychomoteur et neurocognitif normal.

L'incidence de la PCU en France est d'environ 1/16000 enfants dépistés à la naissance. C'est donc une maladie rare dont le traitement est connu. De plus, une prise en charge spéciale est nécessaire pour les femmes atteintes en cas de grossesse.

Notre formation ne nous a que très peu enseigné les modalités de suivi de ces grossesses particulières.

Nous avons donc tenu à en étudier la prise en charge mais également à en analyser le vécu par les patientes afin de comprendre le rôle des sages-femmes dans ce suivi.

La première partie de ce travail a pour vocation de s'intéresser à la PCU en général et à sa prise en charge durant l'enfance, puis chez les femmes enceintes.

Dans une seconde partie, un état des lieux de la prise en charge des grossesses de femmes PCU en Normandie sera dressé. De plus, le vécu de ces femmes durant leurs grossesses y sera abordé à travers leurs témoignages recueillis lors de nos rencontres.

La dernière partie permettra alors de comparer les résultats de notre étude avec ceux de la littérature afin d'en proposer une synthèse et d'envisager le rôle des sages-femmes dans le suivi et l'accompagnement de ces femmes.

# **PREMIÈRE PARTIE : Revue de la littérature**

## **I : PHÉNYLCÉTONURIE**

### **1. Généralités**

#### **1.1. Définition**

La phénylcétonurie est une aminoacidopathie d'origine génétique liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), enzyme permettant la transformation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine. Il en résulte une accumulation de phénylalanine toxique, notamment au niveau cérébral, qui va, en l'absence de traitement, provoquer des troubles neurologiques sévères irréversibles [1].

#### **1.2. Historique**

La PCU a été décrite pour la première fois en 1934 par Ivar Asjborn Fölling, un biochimiste et médecin norvégien qui avait observé une odeur caractéristique dans les urines de deux enfants frères et sœurs profondément arriérés mentalement. Il a ensuite mis en évidence que l'odeur provenait d'un corps cétonique anormalement présent dans les urines, l'acide phénylpyruvique. Un an plus tard, cette maladie est baptisée « phénylcétonurie » par un généticien anglais, le Dr Penrose, et par un biochimiste, Juda Quastel. Le Dr Penrose découvre ensuite que la transmission est autosomique récessive et il est le premier à envisager un traitement qui consisterait en une modification du régime alimentaire. De façon indépendante, un biochimiste américain, George Jervis, avait aussi pensé à faire suivre aux enfants atteints un régime alimentaire sans Phe. Or, comme Penrose, il fût découragé par d'autres scientifiques qui ne le prenaient pas au sérieux donc tous deux abandonnèrent l'idée [2, 3].

Il a fallu attendre 1953 pour que le Dr Horst Bickel démontre les effets bénéfiques d'un régime pauvre en Phe dans le traitement d'un enfant atteint de PCU [2].

En 1960, le microbiologiste Robert Guthrie met au point un procédé simple, efficace et peu coûteux permettant de dépister les nouveau-nés atteints de PCU dans la première semaine de vie. La technique est bactériologique et basée sur l'inhibition du

développement d'une certaine bactérie lorsque le sang est saturé en Phe. Concernant le traitement, il est déclaré qu'il peut être arrêté lorsque le cerveau a terminé son développement, c'est-à-dire à l'âge de 5 ou 6 ans.

De nombreux états américains adoptent rapidement le test de Guthrie et votent pour le rendre obligatoire. La France les suivra en 1978 (mais le dépistage débuta dans certaines régions dès 1970) [2, 3].

Les premiers cas d'enfants de mère phénylcétonurique mentalement retardés ont été rapportés en 1956. En 1973, il a été observé que les conséquences sur l'enfant variaient en fonction du type de PCU maternelle. Une grande étude américaine portant sur 402 grossesses de mères phénylcétonuriques nommée MPKUCS a été menée de 1984 à 2002. En France, la première évaluation faite en 2000 a révélé des résultats inquiétants qui ont conduit l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) à réaliser une campagne d'information destinée aux jeunes femmes phénylcétonuriques sur laquelle nous reviendrons [3, 4].

### 1.3. Epidémiologie

L'incidence de la PCU en France est d'environ 1/16000 enfants dépistés à la naissance avec des variations régionales : 1/11 000 dans le Nord, 1/25 000 dans le Sud-ouest et moins de 1/30 000 dans le Franche-Comté et dans le Limousin. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. Le dépistage néonatal systématique a permis de tester près de 30 millions de nouveau-nés entre 1972 et 2009 parmi lesquels 1725 sujets atteints de PCU ont été repérés et traités. Cela correspond donc à une moyenne d'environ 50 nouveaux cas par an [1, 5, 6].

La prévalence de la PCU varie en fonction des ethnies : elle va de 8 (au Japon) à 385 (en Turquie) cas par million d'habitants [1]. Il faut cependant préciser que les chiffres sur la prévalence sont approximatifs car le dépistage systématique est récent et n'existe que dans certains pays. De ce fait, un grand nombre de personnes atteintes reste méconnu. Cependant, l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) estime que la prévalence de la PCU en Europe est de 7 cas/ 100 000 habitants [7].

## 2. Physiopathologie

### 2.1. Mutations responsables et transmission

La PCU résulte de mutations du gène de l'enzyme hépatique nommée phénylalanine hydroxylase (PAH) qui se trouve sur le chromosome 12 en position 12q24. La PAH est chargée de transformer la phénylalanine en tyrosine et le cofacteur indispensable de cette réaction d'hydroxylation est la tétrahydrobioptérine (BH4). Elle doit être synthétisée puis recyclée pour que la réaction d'hydroxylation puisse avoir lieu. Dans peu de cas, c'est la BH4 qui est responsable de l'hyperphénylalaninémie et non la PAH [1, 8].

Il existe plus de 500 mutations différentes sur le gène PAH identifiées à ce jour avec une corrélation génotype/phénotype imparfaite. En fonction de la mutation, on observe un défaut plus ou moins important de l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine, ce qui provoque une accumulation de phénylalanine dans le sang et un déficit en tyrosine. L'identification des mutations du gène de la PAH par l'intermédiaire du génotypage est donc importante car d'une part, elle permet d'effectuer une corrélation génotype/ phénotype afin de savoir si le patient est porteur d'une mutation dite « faible » ou d'une mutation dite « forte » ; d'autre part, elle permet une analyse du caractère BH4-sensible du patient qui est lié à certaines mutations dont la liste est, encore à ce jour, en cours d'élaboration. En effet, certains patients dits BH4-sensibles ne réagissent pas aux doses habituelles de traitement comme nous le verrons par la suite. [1, 8, 9]

La PCU se transmet sur un mode autosomique récessif ce qui signifie qu'une personne ne présente les symptômes de la PCU que si elle homozygote pour un gène PAH muté. En revanche, si une personne est hétérozygote pour le gène PAH, elle ne présentera alors aucun symptôme de la PCU. En France, la fréquence des hétérozygotes du gène PAH est estimée à 1/65 [1, 2].

## 2.2. Pathogénie

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes [1, 8] :

- la Phe ainsi que des métabolites secondaires (phényllactate, phénylpyruvate et phénylacétate) franchissent la barrière hémato-encéphalique et s'accumulent dans le cerveau
- la tyrosine étant le précurseur de plusieurs neurotransmetteurs, son déficit entraîne également un déficit en dopamine, adrénaline, noradrénaline ainsi qu'un déficit en mélanine entraînant des anomalies cutanées et phanériennes
- la Phe monopolise les transporteurs d'autres acides aminés neutres pour pénétrer dans le cerveau ce qui crée un déficit au niveau cérébral de ces acides aminés qui va entraîner une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs
- un défaut de myélinisation lié au fait qu'en présence de Phe, les oligodendrocytes « myélinisants » adoptent un phénotype non myélinisant en surexprimant la GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein)

## 3. Manifestations cliniques en l'absence de traitement

L'enfant atteint de PCU est protégé par sa mère in utero, il n'y a donc aucune manifestation de sa maladie détectable à la naissance. En l'absence de traitement (comme par exemple lorsque le dépistage systématique n'existait pas), les premiers signes n'apparaissent qu'à 3-4 mois pour aboutir à une arriération mentale irréversible [10].

En effet, il s'avère que les perturbations métaboliques associées à la PCU que nous venons d'étudier sont responsables d'une encéphalopathie évolutive. Les lésions neurologiques, initialement réversibles, deviennent irréversibles après une exposition chronique à des taux de phénylalanine élevés. L'accumulation de phénylalanine entraîne un trouble du développement mental. Quant au déficit relatif en tyrosine, il se caractérise par une décoloration des phanères (résultant d'un déficit en mélanine) et par une carence relative en neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine et sérotonine) qui jouent un rôle capital dans le fonctionnement des cellules cérébrales [6].

Les complications de la PCU en l'absence de traitement sont donc : retard mental, troubles du comportement (psychoses), spasmes en flexion, épilepsie et troubles des phanères avec hypopigmentation globale (cheveux blonds, pâleur, yeux bleus) ainsi qu'une tendance à l'eczéma dans 20 à 40% des cas. A l'âge adulte, on retrouve un retard mental parfois profond et des troubles du comportement (auto-agressivité, repli autistique, hyperactivité). Une épilepsie de type grand mal est retrouvée dans environ 25% des cas. D'autres signes neurologiques peuvent être observés avec une fréquence variable : hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien, etc... Le déficit intellectuel est en général stabilisé après l'enfance, mais des processus de démyélinisation pouvant être responsables de détérioration neurologique ont été observés à l'âge adulte [8, 11].

Toutefois, Il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients phénylcétonuriques auraient une intelligence normale sans traitement. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de phénylalanine dont les taux plasmatiques ne sont qu'un reflet infidèle.

## **4. Différents types de phénylcétonurie**

### 4.1. Phénylcétonurie typique ou classique

La PCU typique correspond à des taux de Phe plasmatique supérieurs à 20mg/100ml au dépistage. Ce type de PCU va donc nécessiter un régime strict pour éviter une arriération mentale profonde. Elle correspond à une activité de l'enzyme PAH inférieure à 1% [1, 8, 10, 12].

### 4.2. Phénylcétonurie atypique ou non classique

En cas de PCU atypique, le déficit enzymatique est moins sévère que lors d'une PCU classique. La PAH possède alors une activité comprise entre 1 et 5% et le taux de Phe plasmatique est compris entre 10 et 20mg/100ml. Cette forme de PCU justifie également un traitement [1, 8, 12, 13].

#### 4.3. Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP)

Lorsque le déficit enzymatique est encore moindre (activité de la PAH supérieure à 5%), il s'agit d'une hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP) dans laquelle les taux de Phe plasmatique sont spontanément inférieurs à 10mg/100ml. Il faut toutefois rester vigilant lors de l'allaitement maternel (apport relativement faible en Phe) car une fois le sevrage effectué, il peut s'avérer que l'enfant est en fait atteint d'une PCU atypique.

Pour les enfants atteints d'HPMP, un régime n'est pas nécessaire. Il faut cependant organiser un suivi et veiller à une information éclairée des parents, d'autant plus si l'enfant est une fille. En effet, lorsque ces petites filles deviendront adultes, leurs taux de Phe seront trop élevés pour mener une grossesse dans des conditions optimales. Ces jeunes femmes ayant échappé au régime lors de leur enfance devront s'y soumettre en anté-conceptionnel et lors de leurs grossesses ; elles devront donc bénéficier d'un suivi métabolique en plus du suivi obstétrical usuel [1, 8, 10, 12, 13].

#### 4.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne

Dans 1 à 2% des cas, le déficit ne concerne pas l'enzyme PAH mais la synthèse ou le recyclage de son cofacteur, la BH4. Quel que soit le degré d'hyperphénylalaninémie, cette hypothèse doit être éliminée par dosage des biopptérides urinaires et de la dihydroptéridine réductase sanguine dans le bilan initial prélevé au moment de la découverte de la PCU. Cette forme particulière de PCU va nécessiter des traitements particuliers mais des séquelles neurologiques subsisteront [8, 10].

## **5. Diagnostic**

### 5.1. Diagnostic différentiel

Le bilan initial réalisé juste après le diagnostic de PCU comprend, entre-autres, un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés [1]. Cela permet d'exclure les diagnostics différentiels suivants, classés en deux catégories [1, 8]:

Avec hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- augmentation des apports en protéine (perfusion, alimentation)

- insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause (galactosémie, tyrosinémie)

Sans hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifoliques)
- maladie inflammatoire sévère,
- maladie rénale

## 5.2. Dépistage néonatal

En France, le diagnostic de PCU est à ce jour effectué grâce au dépistage néonatal réalisé chez tous les nouveau-nés (99,9%) au troisième jour de vie. L'accomplissement de ce test est aisé, il se fait par un prélèvement de quelques gouttes de sang mises sur un carton buvard et est connu sous le nom de «test de Guthrie ». Le dépistage néonatal systématique a permis de débiter dans les années 70 une action originale de prévention secondaire. A son début, ce programme de prévention était un formidable pari car de nombreux aspects n'étaient pas connus comme par exemple l'efficacité du traitement prescrit en cas de PCU avérée, le besoin minimum d'apport en Phe, l'acceptabilité des médecins et de la famille ou encore, l'accord de la population concernant le financement [1, 5].

Les critères précis devant régir tout programme de dépistage ont été édictés en 1968 par J.M.G. Wilson et G. Jungner et n'ont pas été remis en cause depuis [5, 14]. Ils sont au nombre de dix (annexe I). En bref, il faut que le diagnostic précoce engendre une amélioration directe de la qualité de vie du malade, ce qui est le cas pour la PCU. L'extension du dépistage a été possible pour d'autres maladies répondant à ces critères : l'hypothyroïdie congénitale dès 1978, la drépanocytose dans les COM-DROM en 1989 puis en métropole pour une population ciblée en 1995 (originaire d'Afrique Noire essentiellement), l'hyperplasie congénitale des surrénales en 1995 et la mucoviscidose ajoutée en 2002. Aujourd'hui, le dépistage de la PCU se fait dans presque tous les Etats américains, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Japon, en Europe occidentale et dans presque toute l'Europe de l'Est [3, 5, 14].



Le dépistage de la PCU s'effectue par dosage du taux de Phe plasmatique grâce à une technique fluorimétrique [6]. Auparavant, la technique utilisée était bactériologique : elle était alors plus longue et avait plus de contraintes (comme par exemple, absence de traitement antibiotique). Aujourd'hui, une nouvelle technique, la spectrométrie de masse en tandem devrait permettre de faire pratiquer le prélèvement plus tôt que les 72 heures de vie actuelles, facilitant ainsi l'organisation des sorties précoces. Cependant, il reste encore à vérifier que ce raccourcissement de délai ne provoquera pas d'impact sur le dépistage des autres maladies [14].

Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de phénylalanine est supérieur à 3mg/dl. Il comporte un taux de 0,07% de faux positifs et en 2002, il n'y avait eu que 7 cas recensés de faux négatifs sur les 18 millions de dépistages réalisés alors en France [6]. Lorsque le taux est situé entre 3 et 5 mg/dl, le laboratoire demande un prélèvement de contrôle et si celui-ci s'avère être de nouveau supérieur à 3 mg/dl, le dépistage est alors déclaré positif [1].

## **6. Traitement**

### **6.1. Prise en charge initiale**

La prise en charge initiale est débutée soit directement lorsque le taux de Phe du test de Guthrie est d'emblée supérieur à 5mg/dl, soit après un contrôle supérieur à 3mg/dl lorsque le test de Guthrie avait une Phe comprise initialement entre 3 et 5mg/l. Le laboratoire va alors contacter le centre médical responsable du traitement de PCU et le médecin spécialiste va immédiatement convoquer les parents afin de leur expliquer la maladie de leur enfant.

Un bilan initial va être effectué au cours d'une hospitalisation ou, selon l'organisation locale, en hôpital de jour ou en consultation externe si une information et une éducation thérapeutique de la famille sont possibles en ambulatoire. Il comprend [1, 8] :

- un contrôle du taux de Phe
- un dosage des bioprotéines urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase sanguine pour dépister un déficit du métabolisme du BH4

- un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie

- un test au BH4 si le taux de Phe de contrôle est supérieur à 8 mg/dl : ce test va permettre à la fois de diagnostiquer si la PCU est due à un déficit de synthèse ou de recyclage du BH4, mais aussi de savoir si le nourrisson est sensible au BH4 (ce qui faciliterait son traitement)

- un test de charge en Phe lorsque le taux est inférieur mais proche de 10 mg/dl afin de différencier de façon certaine une PCU atypique d'une HPMP. Ce test consiste à faire ingérer à l'enfant 500mg de Phe par jour pendant 4 jours. Au 5<sup>ème</sup> jour, si le taux de Phe plasmatique est supérieur à 10 mg/dl, il s'agit d'une PCU atypique, qui n'aurait pas été dépistée sans ce test [15].

Si le taux de Phe est d'emblée supérieur à 10mg/dl, le traitement (que nous allons détailler par la suite) va directement être instauré.

Si le taux est inférieur à 10mg/dl, l'enfant devra être suivi régulièrement en consultation et aura une surveillance hebdomadaire ou mensuelle (selon la sévérité) de ses phénylalaninémies jusqu'à la mise en place de la diversification alimentaire [1].

## 6.2. Objectifs thérapeutiques

Un traitement doit être instauré chez les nourrissons dont le taux de Phe est supérieur à 10 mg/dl. L'objectif est alors de maintenir les taux de Phe entre 2 et 5 mg/dl. Pour cela, le patient et son entourage vont recevoir une éducation thérapeutique (initialement donnée aux parents puis progressivement à l'enfant) pour les aider à comprendre la maladie, à vivre avec cette maladie et à respecter le traitement [1, 8].

On recommande actuellement en France que les enfants ayant des phénylalaninémies supérieures à 10 mg/dl sous régime normal soient mis au régime pauvre en Phe le plus précocement possible, et ce jusqu'à l'âge de dix ans. Au-delà, des arguments plaident pour un relâchement progressif et contrôlé du régime, sans dépasser 15 mg/dl jusqu'à la fin de l'adolescence et 20 à 25 mg/dl chez l'adulte. Concernant la limite inférieure des taux de Phe, on estime que les besoins minimaux journaliers en Phe sont en moyenne : 250 à 300mg de 0 à 6 mois, 300 à 350mg de 6 mois à 1 an et de 350 à 450mg de 1 à 5ans. L'ensemble des patients atteints de PCU doit être surveillé à vie afin que les patients tolérant mal le relâchement diététique soient dépistés, et qu'une prévention stricte de l'embryopathie phénylcétonurique soit assurée [13, 15].

### 6.3. Principes du traitement diététique

Le but du traitement diététique est d'équilibrer les taux sanguins en Phe en limitant les apports alimentaires de cet acide aminé essentiel aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique endogène (sachant qu'en dessous de ce taux nécessaire, le patient serait en dénutrition protéique ce qui stopperait sa croissance). Or, chaque patient phénylcétonurique possède sa propre tolérance en Phe (qui dépend de l'activité enzymatique résiduelle, de la qualité de sa croissance et de son anabolisme protéique) dont le régime doit tenir compte [1].

Le régime mis en place en cas de PCU exclut les aliments riches en protéines (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, aliments oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers). L'apport indispensable en Phe est assuré par les aliments les moins riches en protéines (lait pendant les premiers mois de vie puis légumes, pomme de terre et fruits). L'apport calorique est quant à lui assuré par des aliments exempts de protéines pouvant être ingérés en quantité libre (sucres, graisses naturelles et aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés dans ce but permettant d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sans régime) [1, 8].

L'alimentation doit être complétée par des mélanges d'acides aminés (contenant tous les acides aminés sauf la Phe) qui permettent de couvrir les besoins en azote et en acides aminés essentiels autres que la Phe, et qui sont enrichis en tyrosine. Par contre, tout aliment ou médicament contenant du L-aspartyl-L phénylalanine méthylester (aspartame) est interdit [1].

### 6.4. Différentes étapes du régime

Durant les six premiers mois de vie, le nourrisson peut être nourri soit par du lait artificiel, soit par du lait maternel alterné avec des biberons d'acides aminés ou en complément. En pratique, un lait spécialisé dépourvu de Phe est utilisé. Cependant, pour que le taux de Phe quotidien nécessaire (qui dépend de la tolérance individuelle, elle-même fonction de l'activité résiduelle de la PAH) soit respecté, un complément de lait maternisé premier âge doit être rajouté [1, 13].

A l'âge de six mois, l'introduction de fruits et de légumes doit se faire en parallèle à la diminution des quantités de lait.

Il est important que l'enfant ne goûte pas les aliments interdits. Il faut que les parents prennent l'habitude de tout peser car chaque aliment doit être donné en quantité connue afin de savoir la quantité de Phe qu'il apporte à l'enfant. Le calcul se fait en « part de Phe » de 20mg. A titre d'exemple, une part de Phe correspond à 2,06g de viande et à 222g de pomme ; cela nous illustre alors les raisons d'interdiction de la viande. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en Phe mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et la croissance, pour cela une consultation trimestrielle est recommandée [1, 8].

A l'âge de dix ans, un relâchement progressif du régime est autorisé mais les taux de Phe doivent être maintenus en dessous de 15mg/dl [1].

Enfin, à l'adolescence, le régime est peu à peu relâché de façon contrôlée, ce qui est difficile en pratique car l'observance à cet âge est moins respectée [16].

A l'âge adulte, si la tolérance clinique et biologique le permet, le patient peut désormais avoir un apport normo protidique et arrêter la prise de mélanges d'acides aminés (il est conseillé pour les femmes de les poursuivre afin que la reprise du régime soit moins difficile avant leurs grossesses) [1, 15].

#### 6.5. Traitements médicamenteux

Un des traitements médicamenteux possibles est le dichlorhydrate de saproptérine ou Kuvan® (forme synthétique du BH4) mais il n'est pas efficace chez tous les patients. Il agit en stimulant l'activité résiduelle de la PAH ce qui réduit les concentrations sanguines en Phe. En effet, Muntau *et al* ont publié une étude en 2002 montrant que de nombreux patients PCU étaient sensibles au BH4 : l'ajout de dichlorhydrate de saproptérine à leur traitement permettait de réduire leur Phe plasmatique de 30 à 70%. Les avantages de ce médicament sont qu'il autorise une libération du régime et une diminution voire un arrêt de la prise de mélanges d'acides aminés chez les patients répondeurs. Il a alors obtenu l'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2008 mais sa prescription n'est possible qu'après l'âge de 4 ans et uniquement chez les patients identifiés comme répondeurs (par l'intermédiaire du test au BH4) [1, 17].

Il est possible aussi d'administrer aux patients des acides aminés neutres qui vont agir par compétition avec la Phe et ainsi diminuer son absorption au niveau intestinal. Par contre, ces produits ne sont pas disponibles en France [1].

D'autres approches thérapeutiques sont en cours d'étude comme la thérapie génique et les protéines chaperonnes.

## 7. Pronostic

Le devenir à l'âge adulte pour les enfants dépistés est globalement bon grâce à la précocité de la prise en charge. Le pronostic dépend donc davantage de la qualité du suivi diététique pour les PCU typiques et atypiques, les HPMP ayant quant à eux un pronostic excellent.

Il a été mis en évidence que certains adultes ayant des phénylalaninémies supérieures à 25mg/dl sans régime présentent des anomalies de la substance blanche, cependant réversibles après une reprise du régime. D'autres adultes PCU remarquent eux-mêmes des signes d'irritabilité, des tremblements et/ou des déficits d'attention, ils préfèrent donc en général reprendre le régime afin de les éviter [8, 15]. De plus, les adultes PCU sont plus sujets à l'ostéoporose ce qui représente une importante cause de morbidité et de mortalité [18].

Un suivi à long terme est recommandé (annuel pour les femmes et tous les trois ans pour les hommes) car on ne connaît pas aujourd'hui le devenir après la quatrième décennie des patients qui auront été correctement traités dans l'enfance [8, 15]. Une étude nationale, nommée ECOPHEN pour « Etude d'une COhorte nationale de patients adultes atteints de PHENylcétonurie », va d'ailleurs bientôt voir le jour. Son objet est de décrire l'évolution de la maladie à l'âge adulte et les complications neurologiques associées.

Nous avons découvert dans cette première partie ce qu'est la PCU et les modalités de prise en charge des patients atteints. Nous allons maintenant nous intéresser au cas des petites filles phénylcétonuriques traitées par régime durant l'enfance qui, arrivées à l'âge adulte, ont un désir de maternité.

## **II : PHÉNYLCÉTONURIE ET GROSSESSE**

### **1. Retentissement de la phénylcétonurie sur la grossesse**

#### **1.1. Physiopathologie**

Le placenta étant le réservoir d'acides aminés pour le fœtus, il accumule dès le début de la grossesse des concentrations élevées d'acides aminés, y compris la Phe. Se produit ensuite un passage actif transplacentaire de Phe qui aboutit à un ratio fœto-maternel concernant la concentration plasmatique de Phe de 1,5. En cas de PCU maternelle non traitée, les taux de Phe fœtaux vont être plus élevés que la normale puisque les taux sériques maternels en Phe seront plus élevés. Le fœtus va donc être exposé à une hyperphénylalaninémie toxique même s'il n'est lui-même pas atteint de PCU [2, 18, 19].

Les conséquences de cette élévation des taux de Phe fœtaux sont mal connues. A un stade précoce de l'embryogenèse, on retrouve un défaut de migration des cellules de la crête neurale céphalique qui peut aboutir à des malformations faciales, des arcs branchiaux et du conotruncus cardiaque. Au moment de la fœtogenèse, les effets délétères de l'hyperphénylalaninémie concernent plutôt la multiplication et la migration neuronale ainsi que la myélinisation [18-20].

Le déficit en tyrosine pourrait également jouer un rôle dans la pathogénie de l'embryofœtopathie hyperphénylalaninémique [11].

Cependant, il faut tout de même préciser que la tératogénicité est un phénomène multifactoriel comprenant des facteurs déclencheurs et des facteurs protecteurs. Ainsi, des femmes peu traitées peuvent avoir un enfant « sain », et réciproquement, le traitement peut ne pas empêcher une malformation [18].

#### **1.2. Fausse couche spontanée (FCS)**

La première étude concernant les grossesses de femmes phénylcétonuriques publiée en 1980 par Lenke et Levy rapporte que sans traitement, ces femmes sont plus à risque de fausse couche spontanée (FCS). En effet, 30% des grossesses menées avec des taux de Phe supérieurs à 15mg/dl se solderaient par une FCS [20, 21].

La *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (MPKUCS), qui est l'étude qui a publié la plus importante série de résultats concernant la phénylcétonurie maternelle à ce jour, avait initialement observé en 1994 que sur 402 grossesses, 56 s'était soldées par une FCS. Elle avait donc conclu, comme Lenke et Levy, que la fréquence des FCS pour les PCU non traitées était supérieure à celle de la population générale (mais que cela n'était pas vrai pour les HPMP et les PCU traitées avant la conception) [12].

En 2002, sur les 572 grossesses recensées depuis 1984, la MPKUCS a retrouvé des pourcentages correspondants à celui du taux de FCS de la population générale pour les patientes sous régime et a conclu que le taux de FCS était stable sous régime par rapport aux femmes PCU sans régime [22].

L'étude française publiée en 2004 concernant 135 grossesses obtient le même résultat car elle relève un pourcentage de 10,4% de FCS alors que dans la population générale, environ 15% des grossesses diagnostiquées aboutissent à une FCS selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) [23, 24].

Une grossesse PCU bien prise en charge a donc un risque identique à celui de la population générale de se solder par une FCS.

### 1.3. Embryofœtopathie hyperphénylalaninémique (EFH)

L'embryofœtopathie hyperphénylalaninémique est le résultat de l'hyperphénylalaninémie fœtale induite par la PCU maternelle. Elle correspond à un ou plusieurs des signes cliniques suivants (les pourcentages se rapportant aux fœtus de mères PCU non traitées, étudiés par Lenke et Levy) [4, 11, 19-21, 25]:

- arriération mentale (dans 92% des cas)
- microcéphalie (dans 73% des cas)
- retard de croissance intra-utérin (RCIU) (dans 40% des cas)
- cardiopathie congénitale (dans 12% des cas). Sont surtout présentes la coarctation de l'aorte et l'hypoplasie du cœur gauche, puis on rencontre par ordre décroissant en fréquence : tétralogie de Fallot, persistance du canal artériel, communication inter-ventriculaire, sténose aortique, sténose pulmonaire, communication inter-atriale, insuffisance mitrale, atrésie mitrale et enfin, bicuspidie aortique.
- malformations osseuses (fusion de côtes, héli-vertèbres, scoliose)
- troubles du développement staturo-pondéral

- hypoplasie du corps calleux
- dysmorphie faciale

Ces malformations sont présentes dans des proportions d'autant plus grandes que la phénylalaninémie maternelle est plus élevée pendant la grossesse : il y a une relation dose-réponse [18]. Plus spécifiquement, la dysmorphie faciale est quant à elle corrélée uniquement au taux de Phe moyen durant le premier trimestre de grossesse [26]. Cette dysmorphie est assez proche de celle du syndrome d'alcoolisation fœtal, elle associe : une ensellure nasale plate, des fentes palpébrales allongées, un philtrum plat et/ou long, des narines antéversées, un palais ogival et des anomalies d'ourlage des oreilles [20].

Certains tableaux graves peuvent faire discuter une interruption médicale de grossesse (IMG). Il faut alors être prudent car des résultats favorables peuvent être observés malgré un régime instauré tardivement [4, 22]. L'étude française publiée en 2004 à propos de 135 grossesses de 79 femmes PCU (dont seulement la moitié était au courant des risques et avait commencé un régime en pré-conceptionnel) dénombre 12,6% d'IMG et 21,5% d'EFH [4, 23]. Cela a permis une prise de conscience de l'AFDPHE qui organisa une campagne d'information auprès du personnel de santé et qui créa une brochure d'information à l'intention des patientes contenant toutes les informations utiles. Cette brochure leur permet de mesurer l'importance du régime car elle délivre des informations claires concernant la toxicité de la phénylalanine sur le fœtus. De plus, elle informe sur le suivi nécessaire et elle fait des rappels concernant le régime [4].

## **2. Retentissement de la grossesse sur la PCU**

La grossesse n'a pas d'effet aggravant sur la PCU mais des études ont montré l'absolue nécessité pour les jeunes femmes PCU de reprendre le régime de leur enfance afin de prévenir le risque d'EFH (ou de se soumettre au régime pour les HPMP qui n'avaient pas eu besoin de le faire durant leur enfance) [11].



### 2.1. Information des jeunes filles

Concernant les jeunes filles PCU, les recommandations actuelles françaises envisagent une consultation tous les deux ans, le but réel étant surtout qu'elles ne soient pas perdues de vue par le corps médical [15]. En effet, les femmes PCU en âge de procréer doivent être régulièrement suivies afin de prévenir le risque de grossesse non programmée. Cependant, une évaluation du suivi des femmes phénylcétonuriques réalisée en France en 1999 sur 440 filles âgées de 13 ans et plus a révélé que 24% étaient considérées comme perdues de vue ou mal informées [20].

Dès l'adolescence, il faut expliquer à la jeune fille le parcours qu'elle va devoir réaliser lorsqu'elle aura un désir d'enfant en lui remettant la brochure de l'AFDPHE. Il faut aussi bien insister sur la nécessité d'une contraception efficace à mettre en place dès qu'elle sera en âge d'avoir des rapports sexuels. Les explications doivent être claires et réalisées avec beaucoup de tact et de persuasion car les contraintes du régime de l'enfance sont encore bien présentes dans l'esprit de l'adolescente. De plus, le discours médical volontiers rassurant de l'époque entraîne très souvent une confusion voire un rejet d'observance du fait de la découverte de ce nouvel aspect de leur maladie. [15, 20]

### 2.2. Programmation de la grossesse

De nombreuses études ont démontré que l'idéal afin de prévenir l'EPH était de débiter le régime en préconceptionnel [22, 23, 27]. En effet, dans la MPKUCS, aucune femme traitée avant la conception n'a donné naissance à un enfant atteint de cardiopathie (alors que 7,5% des enfants de cette étude en étaient atteints) [4, 20, 22]. Cependant, dans le cadre d'une grossesse inattendue, il est tout de même bénéfique pour le fœtus de réduire les taux de Phe dans le premier trimestre, et idéalement avant la huitième semaine [28]. Il a été démontré que plus le régime est contrôlé tard, plus faibles sont les paramètres de naissance (poids, taille périmètre crânien) [20, 22]. Un régime strict débuté en préconceptionnel et poursuivi jusqu'à l'accouchement avec des taux inférieurs à 5 mg/l permet un risque quasi nul d'EPH [20].

En France, plus de 80% des femmes atteintes de PCU suivent un régime préconceptionnel alors qu'il y en avait nettement moins dans la MPKUCS (25,8%) [22, 23].

Le délai conseillé avant de pouvoir arrêter la contraception est de trois mois afin que les taux de Phe soient normalisés [19].

### 2.3. Observance du régime

On considère que les taux de Phe doivent être maintenus entre 2 et 5 mg/dl tout au long de la grossesse. Pour cela, il faut que la femme reprenne le régime de son enfance avec éviction des aliments interdits (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, pain...), ingestion des aliments autorisés en quantité limitée (pris en général sous la forme de produits hypoprotéinés délivrés par l'AGEPS, pharmacie centrale des hôpitaux de Paris) et apport à volonté des aliments permis (graisses, produits sucrés, condiments). La quantité journalière de Phe est calculée pour chaque personne selon sa tolérance personnelle et est adaptée en fonction des résultats sanguins par le médecin ou le diététicien (elle correspond en général à la tolérance que la patiente avait durant l'enfance) [1, 20].

De plus, la rigueur du régime est telle qu'il est important de veiller au respect des apports énergétiques et nutritionnels recommandés chez la femme enceinte qui sont de 2000 à 2500 calories par jour avec des apports protéiques de 60 à 70 g par jour. Pour cela, il faut une consommation quotidienne de substituts protéiques dépourvus de Phe spécifiquement conçus pour les adultes PCU. Ils ont pour rôle d'apporter les quantités adéquates de tyrosine, de calcium et de micronutriments et leur prise doit être répartie sur la journée [12, 20].

Pour ce qui est des femmes atteintes d'HPMP, beaucoup sont perdues de vue car à l'époque de leur naissance, le discours médical était rassurant et ne préconisait ni traitement, ni suivi particulier. Cependant, il s'avère que même si ces patientes ont des taux inférieurs à 10mg/dl, il existe des risques pour le fœtus. Il est donc recommandé pour celles ayant leur taux de Phe compris entre 5 et 10mg/dl de se soumettre au même régime que les formes classiques de PCU. Ces femmes vont alors rencontrer pour la première fois les difficultés induites par des contraintes alimentaires. Par contre, si les taux de Phe sont inférieurs à 5 mg/dl [300 µmol/l], il n'est pas nécessaire d'instaurer un régime plus restrictif [1, 20].

Les barrières à la réussite du contrôle métabolique en préconceptionnel seraient, d'après une étude américaine menée en 2001 : le mauvais goût des substituts protéiques, la multiplicité des consultations, la perte d'argent due aux nombreuses heures de congé prises pour aller consulter, le coût, l'âge peu élevé de la patiente et/ou la faiblesse de son quotient intellectuel, ainsi que la mauvaise connaissance des obstétriciens concernant la prise en charge de ces patientes [29].

Le coût ne devrait pas être en cause en France puisque la prise en charge par la sécurité sociale est de 100% dès la première commande de substituts protéiques.

Pour ce qui est des multipares, le CNGOF remarque que les deuxième et troisième grossesses sont plus aisées à conduire, plus faciles psychologiquement et socialement que la première [4].

#### 2.4. Complications

Pour les femmes traitées lors de leur grossesse, la principale complication est la perte de poids. En effet, il y a une grosse perte de poids au premier trimestre qui provoque une prise de poids totale inférieure à celle recommandée au cours de la grossesse. Ce phénomène est dû à la fois à la reprise du régime mais peut aussi être dû aux nausées et vomissements du premier trimestre [27]. Cela peut causer un déficit en folates et en vitamine B12 qui peut aller jusqu'à provoquer une malformation cardiaque fœtale [22]. De plus, un gain de poids insuffisant associé à un faible Indice de Masse Corporelle (IMC) initial peut contribuer à un RCIU [23].

Il n'y a pas de différence significative concernant le risque de mort fœtale in utero (MFIU) et celui de prématurité selon que la grossesse PCU se soit déroulée sous traitement ou non [26].

La PCU maternelle ne semble pas modifier le terme de naissance des enfants [12].

#### 2.5. Grossesses non suivies

Sont concernées par les grossesses non suivies les femmes PCU perdues de vue et les femmes atteintes de PCU qui ne sont pas au courant de leur maladie. En effet, le dépistage n'est systématique en France que depuis 1978 donc des femmes encore en âge de procréer actuellement n'y ont pas été soumises (en n'oubliant pas les femmes nées dans des pays où le dépistage n'est pas effectué). La majorité des femmes PCU non dépistées présente une arriération mentale sévère (mais le retard intellectuel est variable, notamment concernant les phénylcétonuries atypiques). Le personnel médical le plus concerné est donc celui des centres pour adultes handicapés.

Il est alors important qu'un dépistage ciblé de la PCU puisse être effectué lorsque l'on observe [12, 20]:

- niveau intellectuel bas sans explication claire
- antécédent familial d'hyperphénylalaninémie
- présence dans la fratrie d'un enfant malformé, microcéphale ou ayant un développement psychomoteur ou intellectuel anormal
- patiente mère d'un ou plusieurs enfants atteint de microcéphalie, de retard mental ou d'une malformation évocatrice, ou patiente ayant des antécédents de fausses couches spontanées

Le diagnostic de PCU est essentiel dans ces cas-là pour la prévention du risque de récurrence d'EFH. Il n'est en général fait qu'après la naissance du premier enfant.

Une étude américaine de 1991 s'est penchée sur les facteurs psychosociaux pouvant intervenir dans la prévention des grossesses PCU non programmées. Elle retrouve que les femmes PCU sont moins sexuellement actives que leur population témoin. De plus, sur les femmes PCU sexuellement actives, 19% n'utilisent jamais de contraception. Concernant plus spécifiquement les jeunes femmes PCU, elles vivent plus longtemps chez leurs parents et sont encore plus à risque de grossesse fortuite car 35% d'entre elles ont une contraception intermittente [25].

### **3. Prise en charge**

#### **3.1. En préconceptionnel**

Dès le désir de grossesse, la patiente se tourne en général vers le médecin qui l'a suivie durant l'enfance. Il va alors décider de la suivre, ou de l'orienter vers un de ses collègues spécialisé dans les adultes PCU.

Une première phase administrative est nécessaire afin de permettre une prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Ensuite, des échantillons de substituts protéiques sont testés pas la patiente afin qu'elle choisisse ceux qu'elle accepte le mieux. Une commande est réalisée pour couvrir toute la grossesse, elle est livrée directement chez la patiente [30]. De plus, afin de surveiller que le taux ne dépasse pas la limite recommandée, un contrôle régulier (c'est-à-dire au moins une fois par semaine) est nécessaire.

Il se fait par le biais de micro-prélèvements, effectués à l'aide d'un stylo auto-piqueur, envoyés par la patiente au laboratoire spécialisé le plus proche. En fonction des résultats, le médecin ou la diététicienne adapte le régime, en augmentant ou diminuant le nombre quotidien de parts de Phe [1].

Si le couple s'interroge sur le risque de transmission de la PCU, une consultation de conseil génétique peut être proposée.

La transmission de la PCU s'effectuant sur un mode autosomique récessif, deux situations sont possibles, elles dépendent du statut paternel concernant le gène responsable de la PCU :

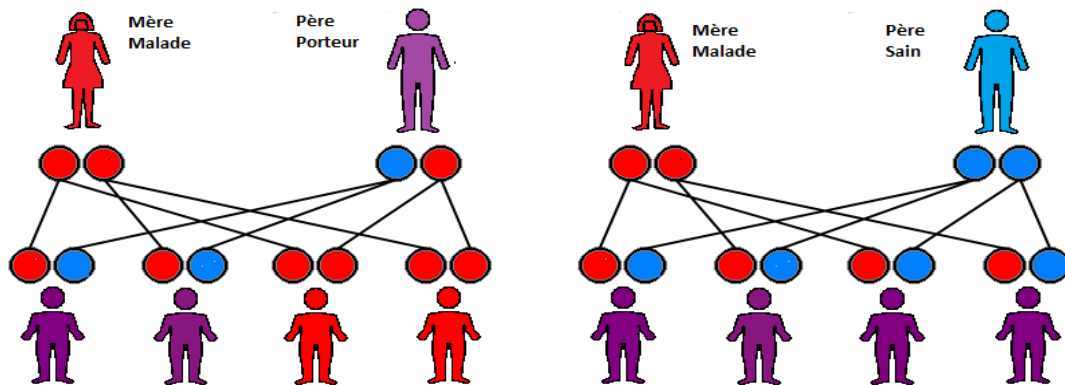


Figure 1: Transmission de la PCU en fonction du statut paternel, la mère étant atteinte

Aux Etats-Unis, la fréquence de portage du gène PCU est de 1/60, le risque qu'un enfant de mère PCU soit atteint lui aussi est approximativement de 1 sur 120 [19]. En France, la fréquence des hétérozygotes à la PCU est estimée à 1/65 donc le risque de transmission est sensiblement le même [1].

Un diagnostic préimplantatoire a déjà été réalisé avec succès en 2000 aux USA chez un couple composé d'une femme atteinte de PCU et d'un homme hétérozygote à la même mutation du gène PAH que sa femme [31].

### 3.2. Suivi durant la grossesse

Une fois la grossesse débutée, un suivi pluridisciplinaire va être mis en place [18].

Selon le CNGOF en 2002 : « une prise en charge efficace suppose une équipe médicale et diététique entraînée au suivi des PCU, un suivi obstétrical et échographique régulier, des contrôles hebdomadaires de phénylalaninémie jusqu'à 20 semaines et bi-hebdomadaires au-delà, des bilans nutritionnels complets chaque mois (acides aminés plasmatiques en particulier tyrosine ; fer ; zinc ; B9 ; B12) de façon à maintenir les phénylalaninémies entre 2 et 6 mg/100ml et à assurer, le cas échéant, une supplémentation, en particulier en tyrosine ou en B12 » [4]. Cependant, l'HAS a recommandé en 2010 que la limite supérieure du taux de Phe soit de 5mg/dl [1].

La tyrosine est apportée par les substituts protéiques. Sa présence est importante car elle va permettre au fœtus, par passage transplacentaire, d'effectuer une synthèse protéique normale [11]. Certains praticiens, notamment en Angleterre, prescrivent de la L-Tyrosine systématiquement en complément afin d'obtenir un apport total de 8g par jour [32].

Une étude de 2008 a démontré que le taux de Phe était plus bas en moyenne lorsque le régime était débuté avant la conception. En effet, le taux moyen de Phe concernant la grossesse entière était de 203,5  $\mu\text{mol/L}$  (soit 3,4mg/dl) lorsque le régime était débuté en préconceptionnel et de 269  $\mu\text{mol/L}$  (soit 4,48 mg/dl) lorsque le régime était débuté en début de grossesse avec un dépassement du taux conseillé au premier trimestre à 493,6  $\mu\text{mol/L}$  soit 8,2mg/dl [27].

### 3.3. Elargissement du régime

A partir de la vingtième semaine de grossesse, les besoins en Phe augmentent pour le fœtus car il a une croissance rapide et il a développé sa propre activité PAH hépatique, ce qui augmente sa tolérance en Phe. Le régime maternel peut donc être progressivement élargi sous surveillance stricte des taux de Phe au moins hebdomadaire [11, 20, 26].

### 3.4. En post-partum

Dès lors que l'enfant est né, la mère peut en théorie reprendre une alimentation normale. Cependant, la réascension de sa phénylalaninémie peut diminuer la capacité de la mère à s'occuper de son enfant et augmenter le risque de complication psychologique ou comportementale. Un effet négatif sur la vie familiale peut être observé. L'arrêt du régime doit donc être effectué avec précaution [28].

Le nouveau-né bénéficie du test de Guthrie comme n'importe quel nouveau-né.

De plus, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement maternel. En effet, l'enfant très probablement non atteint de PCU a des capacités de transformation de Phe suffisantes pour bien tolérer le lait de sa mère, même si celui-ci est un plus riche en Phe que celui d'une femme non atteinte par la maladie. Par contre, l'HAS recommande tout de même un suivi comprenant une évaluation neuropsychologique en plus d'une surveillance clinique pour tous les enfants de mère phénylcétonurique [1].

Il est conseillé aux femmes PCU de continuer à prendre des substituts protéiques après l'accouchement afin qu'elles en gardent l'habitude (dans le but de faciliter une éventuelle grossesse ultérieure). [8, 11, 15]

## **4. Traitements**

### 4.1. Bénéfices, limites et risque du régime

Les bénéfices du régime sont multiples. Tout d'abord, le régime débuté en préconceptionnel permet d'avoir un périmètre crânien du nouveau-né plus grand [27]. Il permet également de diminuer de façon significative la fréquence des arriérations mentales. Les dysmorphies faciales sont quant à elles uniquement liées au taux moyen de Phe durant le premier trimestre d'où l'importance de débiter le régime le plus tôt possible [26].

Les limites du régime sont qu'il ne faut pas uniquement se focaliser sur le taux de Phe. Il faut aussi s'assurer que la prise de poids est correcte car, par exemple, elle permet à elle-seule de réduire le risque de microcéphalie. De façon similaire, le taux de cardiopathie peut être diminué uniquement en s'assurant que les apports protéiques sont adéquats. Il faut donc veiller à ne pas négliger ces autres aspects du traitement qui peuvent alléger plusieurs difficultés associées à des taux de Phe trop élevés [33].

Le risque principal du régime est que le taux de Phe soit trop bas. En effet, une étude de 2012 évoque qu'un taux de Phe inférieur à 120  $\mu\text{mol/L}$  pourrait augmenter le risque de RCIU [34].

#### 4.2. Tétrahydrobioptérine

Le dichlorure de saproptérine (forme synthétique de la BH4) peut être administré pendant la grossesse pour les femmes qui sont sensibles au BH4. L'utilisation de ce cofacteur semble aider au maintien de taux de Phe corrects pendant la grossesse et il n'y a pas de contre-indications. C'est pourquoi certains métaboliciens, lorsqu'ils suivent des grossesses ayant des équilibres de taux de Phe catastrophiques, décident d'essayer le dichlorure de saproptérine mais que très peu de cas sont pour le moment publiés [35].

Le cerveau fœtal ne développant pas son tissu cortical jusqu'au deuxième trimestre de grossesse, il est conseillé de prescrire une faible dose jusque-là (50 à 100 mg par jour). Il est ensuite possible d'augmenter la dose durant le deuxième trimestre à 200mg par jour puis de passer à 300 voire 400 mg par jour au troisième trimestre [11, 36].

#### 4.3. Existence d'une méthode détournée pour éviter le régime

Une alternative au régime a été tentée par une jeune femme PCU de 26 ans et son mari aux Etats-Unis. Après la ponction d'ovocytes de la femme et leurs mises en contact avec les spermatozoïdes de son mari, deux embryons ont été transférés chez une femme non PCU. Le résultat a été une grossesse intra-utérine aboutissant à la naissance d'un garçon sans malformations. Ce fut le premier cas rapporté d'une grossesse de mère PCU non traitée menée à bien à l'aide d'une mère porteuse aboutissant à la naissance d'un nouveau-né normal. Il s'agit d'une méthode alternative qui pourrait être offerte aux femmes souffrant de PCU qui sont incapables et /ou qui n'ont pas la volonté de maintenir un régime alimentaire bien contrôlé avant et pendant la grossesse [37]. Cependant, la grossesse pour autrui est illégale dans de nombreux pays, dont la France, du fait du problème éthique qu'elle soulève. Cette méthode ne peut donc pas être considérée comme une solution miracle au problème des grossesses chez les femmes phénylcétonuriques, d'autant que seul un régime permet de mener à bien ces grossesses.

Nous venons d'étudier la PCU en général et dans le cadre d'une grossesse d'après les données de la littérature, et allons maintenant rendre compte des résultats de notre étude réalisée sur des grossesses de femmes PCU.



# **DEUXIÈME PARTIE: Etude de cas**

## **I : CRITERES DE L'ETUDE**

### **1. Population**

Nous avons étudié l'ensemble des patientes phénylcétonuriques suivies en Normandie (Basse-Normandie et Haute-Normandie) dans le cadre d'une ou plusieurs grossesses lors des dix dernières années.

### **2. Méthode**

Nous avons analysé de façon rétrospective les dossiers de femmes atteintes de PCU ayant consulté dans le cadre d'un désir de grossesse.

En Basse-Normandie, les dossiers nous ont été procurés par le service de pédiatrie du CHU de Caen. Deux pédiatres susceptibles d'avoir suivi d'autres patientes PCU en dehors du CHU ont été contactés : l'un nous a répondu qu'il n'avait pas effectué de suivi en dehors du CHU et l'autre ne nous a pas répondu.

En Haute-Normandie, les dossiers ont été retrouvés et mis à notre disposition par les diététiciennes ayant suivi ces patientes, l'une travaillant dans le service de pédiatrie médicale du CHU de Rouen et l'autre travaillant dans le service des maladies métaboliques à l'hôpital de Bois-Guillaume.

Les diététiciennes ne souhaitent pas nous communiquer directement les coordonnées des patientes. Elles ont donc tenu à envoyer elles-mêmes à toutes les patientes une lettre que nous leur avons communiquée (présentée en annexe II). Cette lettre avait pour but de les informer de la réalisation de ce mémoire et de les solliciter pour un entretien. De cette façon, uniquement les patientes souhaitant participer à l'étude nous ont transmis leurs coordonnées.

### **3. Objectifs**

Les objectifs de cette étude étaient d'analyser la prise en charge des grossesses chez les femmes phénylcétonuriques et de rendre compte du vécu de ces grossesses particulières par les patientes.

Notre hypothèse principale sur la prise en charge des patientes PCU était qu'elle se pratiquait de façon hétérogène. Concernant le vécu de ces grossesses par les patientes, notre hypothèse était qu'il présentait des difficultés principalement du fait des contraintes induites par le régime.

#### **4. Recueil des données**

Le recueil de données a été effectué en deux phases. La première phase consistait à consulter les dossiers des patientes afin de remplir pour chacun la fiche de recueil de données présentée en annexe III. La seconde phase de recueil de données n'a été possible que pour les patientes ayant répondu favorablement à notre demande d'entretien. Cinq patientes ont accepté de participer : trois ont été rencontrées directement et des entretiens téléphoniques ont été effectués avec les deux autres (une patiente ayant déménagé dans le Centre et l'autre ne souhaitant pas un rendez-vous « supplémentaire »). Une grille d'entretien présentée en annexe IV servait de trame. La durée moyenne des entretiens a été de 40 minutes. Trois patientes ont refusé l'entretien. Certaines informations nous ont donc manqué. Les principales concernent les accouchements et les nouveau-nés puisque nous ne connaissions pas les maternités dans lesquelles ces patientes se sont rendues.

L'histoire de vie de chaque patiente incluse dans l'étude est présentée en annexe V.

## **II : RESULTATS**

### **1. Caractéristiques générales de la population étudiée**

Huit patientes étaient concernées par notre étude. Sur les sept patientes ayant vécu au moins une grossesse : 14 grossesses mono-fœtales ont été recensées, 13 ont abouti à une naissance et 1 a abouti à une FCS. La dernière patiente est actuellement en période pré-conceptionnelle.

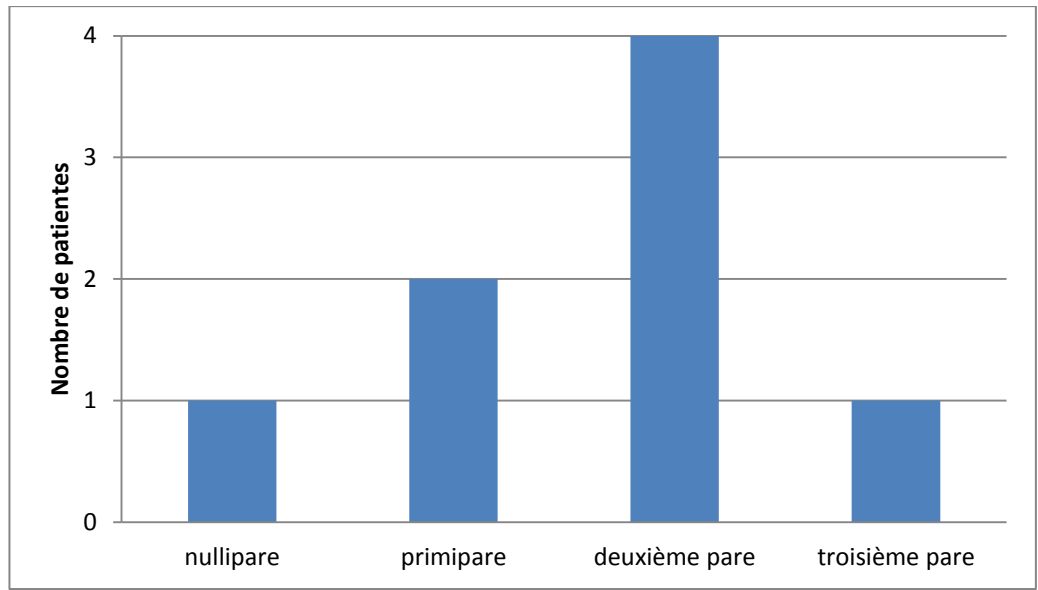


Figure 2 : Répartition de la population en fonction de la parité

Sept patientes sont atteintes de PCU typique et une patiente est atteinte d'HPMP.

L'âge moyen du désir d'enfant pour nos patientes est de 26,88 ans, les extrêmes allant de 22 à 33 ans.

L'âge moyen de la première grossesse est de 28,29 ans, les extrêmes allant de 23 à 34 ans.

Concernant les antécédents familiaux, une patiente a une petite cousine également atteinte de PCU et une autre patiente déclare avoir un oncle présentant un retard mental d'étiologie inconnue.

## **2. De la naissance à l'âge adulte**

Les patientes de l'étude étant nées entre 1972 et 1986, toutes ont pu bénéficier du dépistage néonatal par le test de Guthrie. Leur PCU a donc été découverte une vingtaine de jours après leur naissance et elles ont été directement prises en charge médicalement.

Lorsqu'elles étaient nourrissons, six des huit patientes ont eu le lait nommé Lofénalac®, lait dépourvu de Phe (l'information n'a pas été retrouvée dans les dossiers pour les deux autres).

Aucune des cinq patientes interrogées n'a bénéficié d'un allaitement maternel.

Aucune des patientes de l'étude n'a reçu un traitement autre que le régime pour la PCU.

Toutes les patientes ont arrêté le régime ainsi que la prise de mélanges d'acides aminés dans l'enfance. L'âge moyen d'arrêt du régime est de 7,29 ans, l'âge minimum étant de 5 ans et l'âge maximum de 13 ans.

Les cinq patientes interrogées se souviennent avoir su très tôt l'impact que leur PCU aurait sur leurs futures grossesses. A la question sur leur connaissance, à l'adolescence, du retentissement de la PCU sur une grossesse, les patientes répondent spontanément : *« j'étais au courant de tout », « je savais pertinemment qu'il faudrait que je reprenne un régime très strict par rapport à ma grossesse »*. De même, elles se souviennent que leur médecin avait bien insisté sur la nécessité de programmer toute grossesse et donc, sur l'importance d'une contraception efficace.

La contraception orale a été utilisée par 100% des patientes de l'étude. L'âge de début de contraception varie entre 13 et 19 ans. Trois patientes interrogées ont spontanément précisé que l'âge de leur première prise de contraception était sans rapport avec la PCU ; les motifs évoqués étant l'acné, les dysménorrhées et le démarrage d'une activité sexuelle.

Cependant, 4 patientes déclarent avoir eu des rapports à risque et avoir craint d'être enceinte de façon inopinée au moins une fois. Mme ZV se souvient : *« J'en ai pas eu beaucoup mais ça m'a fait extrêmement peur ! »*. Mme PC surveillait la survenue de ses menstruations : *« S'il y avait un jour de retard, c'était tout de suite la catastrophe ! »* et elle précise : *« Quand j'avais 22-23 ans, c'est sûr que le fait de savoir la maladie ça me faisait plus stresser ! Alors que s'il n'y avait pas eu la maladie, ça aurait été comme ça, on aurait assumé et puis voilà ! »*.

### 3. Période pré-conceptionnelle

#### 3.1. Désir d'enfant

Les 5 patientes interrogées décrivent un délai de réflexion entre la naissance du désir d'enfant et le début d'une démarche pour le concrétiser. Mme RA se souvient avoir attendu 6 mois avant de prendre rendez-vous pour une consultation pré-conceptionnelle.

Deux des patientes ont précisé avoir toujours su qu'elles voulaient des enfants. Au moment où elles ont décidé de concrétiser leur projet avec leur mari, elles expliquent qu'elles avaient peur de la durée que cela pouvait prendre.

Mme ZV précise : *« mon désir d'enfant il a toujours été là ! Mais j'avais beaucoup beaucoup de résistance à commencer les démarches parce que je n'avais pas envie de demander l'autorisation de faire un enfant ! »*. Il s'agit de la patiente qui a débuté sa première grossesse le plus tardivement de notre étude, à 34 ans. Elle nous a précisé qu'elle ressentait le besoin de trouver *« un futur papa solide parce que je sentais aussi que c'était grâce au comportement rassurant du papa que j'allais pouvoir traverser toutes ces étapes »*.

#### 3.2. Consultation pré-conceptionnelle

Sur les 14 grossesses étudiées, 11 ont été précédées d'une consultation métabolique pré-conceptionnelle soit 78,6%.

Toutes les consultations pré-conceptionnelles ont abouti à une prise en charge, c'est-à-dire à la mise en place d'un régime.

Toutes les patientes se sont dans un premier temps tournées vers l'équipe médicale qui les avait suivie durant l'enfance.

Au CHU de Rouen, depuis l'été 2010, les grossesses de femmes phénylcétonuriques ne sont plus suivies par le service de pédiatrie mais par le service des maladies métaboliques qui a pour le moment suivi 3 patientes. Mme ZV, seule patiente ayant été suivie par les deux services (en pédiatrie pour sa première grossesse et dans le nouveau service pour la deuxième) déclare avoir beaucoup mieux vécu le suivi de sa deuxième grossesse : *« pendant ma première grossesse, j'ai été traitée comme une enfant alors qu'à la deuxième, j'étais beaucoup plus autonome ! C'est moi qui gérais mon truc ! »*.

Au CHU de Caen, il n'existe pas d'unité pour les adultes PCU, les patientes sont donc suivies dans le service de pédiatrie.

### 3.3. Reprise du régime

Le régime était en moyenne débuté 48 jours après la consultation pré-conceptionnelle avec un délai maximal de 135 jours et un délai minimal d'un jour.

Pour 6 grossesses (43%), la prise de substituts protidiques a commencé le même jour que le régime. Pour 5 grossesses (36%), la prise a commencé avant le régime strict (entre une semaine et deux mois avant), parallèlement à une élimination progressive des aliments interdits. Les 3 grossesses restantes n'ont pas fait l'objet d'un bon suivi du régime.

La moyenne des taux initiaux de Phe juste avant la mise au régime est de 21,3 mg/dl. Plus spécifiquement, cette moyenne est de 23,2 mg/dl pour les PCU typiques (les extrêmes étant de 10,7 et de 51 mg/dl) alors que les 2 taux initiaux de la patiente atteinte d'HPMP avant ses grossesses sont de 11,5mg/dl.

La patiente atteinte d'HPMP devait aussi prendre des substituts protidiques. Elle suivait le même régime théorique que les autres quant aux aliments interdits ou non sans limitation de quantité, alors que les patientes atteintes de PCU typique devaient peser leurs légumes.

Le délai moyen avant l'équilibre des taux de Phe (c'est-à-dire avant qu'ils restent inférieurs à 5 mg/dl) est de 21 jours. Pour deux des grossesses, l'équilibre des taux a été immédiat dès le démarrage d'un régime strict, les patientes ayant déjà débuté la prise des substituts protéiques auparavant. Le délai maximal d'équilibre des taux de Phe est quant à lui de 75 jours.

### 3.4. Arrêt de la contraception

Sur les 8 patientes de l'étude, 2 ont arrêté leur contraception avant d'avoir repris le régime : Mme JS pour sa deuxième grossesse et Mme CI pour sa première grossesse (ses deux grossesses suivantes ayant débuté sous contraception).

Pour Mme ZV, seule patiente atteinte d'HPMP de l'étude, l'arrêt de sa contraception a été concomitant au démarrage du régime strict pour ses deux grossesses (sachant qu'elle a mis au maximum 5 jours avant d'équilibrer ses taux de Phe).

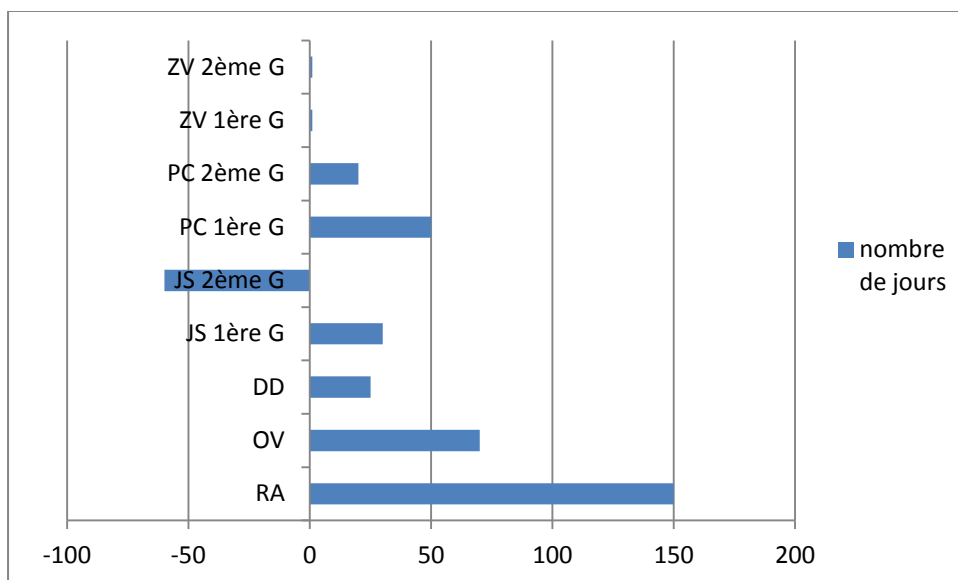


Figure 3 : Délais moyens d'arrêt de contraception une fois les taux de Phe équilibrés (G : grossesse)

Le délai moyen d'arrêt de contraception une fois les taux de Phe équilibrés est de 43 jours (non inclus les 3 grossesses de Mme PL pour lesquelles cette donnée n'a pas été retrouvée).

Le délai total moyen entre le début du régime et l'arrêt de la contraception est donc de 61 jours.

### 3.5. Délai avant conception

Le délai moyen avant conception est de 104 jours avec des extrêmes allant de 20 à 240 jours.

Parmi les patientes rencontrées, celles pour lesquelles ce délai a été rapide reconnaissent « avoir eu de la chance ».

Mme RA, qui a repris le régime en Aout 2012 en raison d'un désir de grossesse nous a confié que, pour le moment, elle « a l'impression de faire le régime pour rien.. ». Elle nous annonce avec humour que, souhaitant 2 enfants, elle espère : « avoir des jumeaux directement pour ne pas avoir à refaire le régime une seconde fois ».

### 3.6. Conseil génétique

Un conseil génétique a été proposé à 4 patientes mais l'une d'entre elles l'a refusé en argumentant : « *si mon bébé est atteint de PCU, il sera comme moi et puis voilà. Il peut avoir tellement d'autres choses !* ».

Sur les 3 patientes ayant accepté ce conseil génétique, une a eu une consultation avec un généticien qui lui a expliqué le risque de transmission alors qu'une étude génétique du conjoint a été proposée aux deux autres patientes. Dans un premier temps, un prélèvement a été réalisé sur ces patientes afin de connaître la mutation du gène de la PAH responsable de leur PCU. La recherche de cette même mutation a ensuite été effectuée chez le conjoint.

## 4. Déroulement de la grossesse

Tableau I : Caractéristiques des prises en charge des grossesses des patientes de notre étude

Patiente	JS	OV	PC	DD	CI	ZV	PL	RA
Conseil génétique	Non	Oui	Oui	Non	/	Refusé	/	Oui
Suivi métabolique	G1 : P G2 : P	P	G1 : D G2 : D	MI	G1 : P G2 : P G3 : P	G1 : P G2 :MI	G1 : P G2 : P G3 : P	MI
Suivi obstétrical	G1:SF G2:SF	O	G1 : O G2 : O	O	/	G1 : O G2 : O	G1 : O G2 : O G3 : O	N U L L I P A R E
Fréquence prélèvements de Phe (nombre par semaine)	G1 : un G2 : un	un	G1 : 2 G2 : 2	un	Non régulière pour G1, G2 et G3	G1 : un G2 : un	G1 : 2 G2 : 2 G3 : 2	
Dépassement taux conseillé	G1:oui G2:non	oui	G1:oui G2:non	oui	oui (G1,G2, G3)	G1:oui G2:oui	G1et2: oui G3:non	

/ : données non retrouvées dans les dossiers médicaux

P : pédiatre, MI : médecin interniste, D : diététicienne, O : obstétricien, SF : sage-femme, G1 : première grossesse, G2 : deuxième grossesse, G3 : troisième grossesse



#### 4.1. Suivi métabolique

Du point de vue métabolique, 10 grossesses ont été suivies par un pédiatre à raison de 3,3 consultations en moyenne au total. Deux ont été suivies par un médecin interniste qui a reçu ses patientes en consultation en moyenne 3 fois. La dernière patiente a été suivie depuis l'adolescence par une diététicienne qui s'est aussi occupée de ses 2 grossesses à raison de 6 consultations en moyenne par grossesse.

Toutes les grossesses ont été suivies par une diététicienne en association ou non avec un pédiatre ou un médecin interniste. Lorsque ce suivi était conjoint, les patientes étaient plus souvent en contact avec la diététicienne. Elles avaient un contact téléphonique hebdomadaire au minimum afin d'adapter le régime en fonction des résultats des taux de Phe (des dépassements de fréquence variable étant observés pour 11 grossesses, surtout au premier trimestre).

Sur les 14 grossesses étudiées : six faisaient l'objet de prélèvements hebdomadaires de Phe, cinq étaient surveillées par des prélèvements bihebdomadaires, les trois autres n'ont pas été soumises à des prélèvements réguliers.

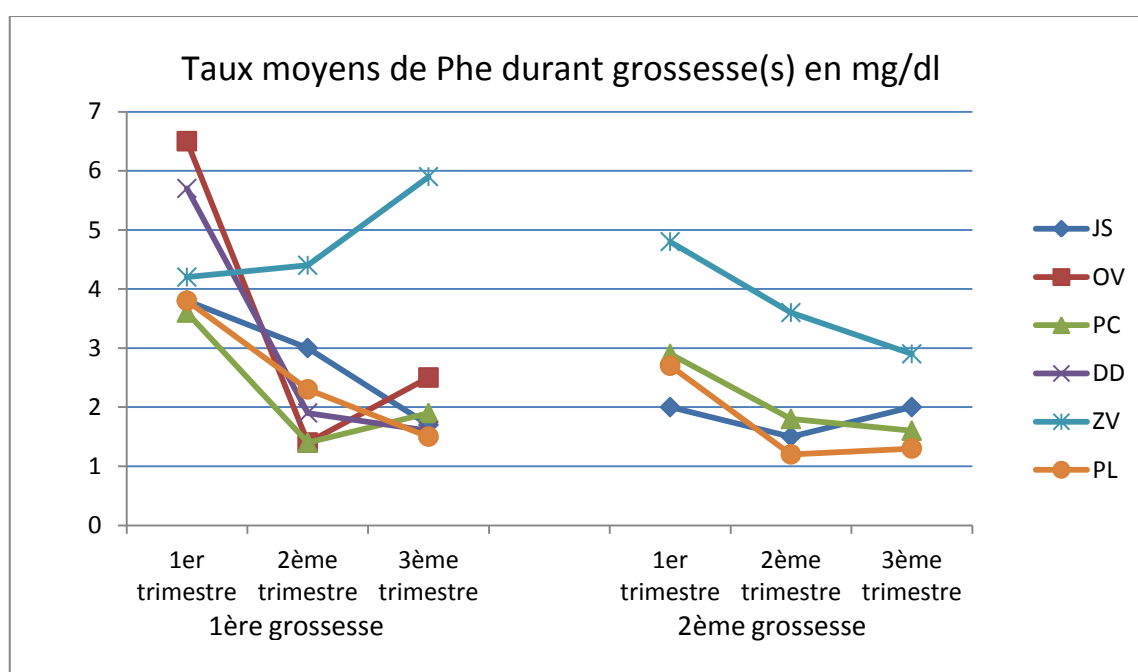


Figure 4 : Evolution des taux moyens de Phe à chaque trimestre de grossesse

Pour 9 grossesses sur 10, le taux moyen de Phe est le plus élevé au premier trimestre, allant même jusqu'à dépasser le taux conseillé de 5mg/dl pour 2 grossesses.

Les deuxièmes pares présentent une meilleure régulation de leurs taux de Phe lors de leur deuxième grossesse.

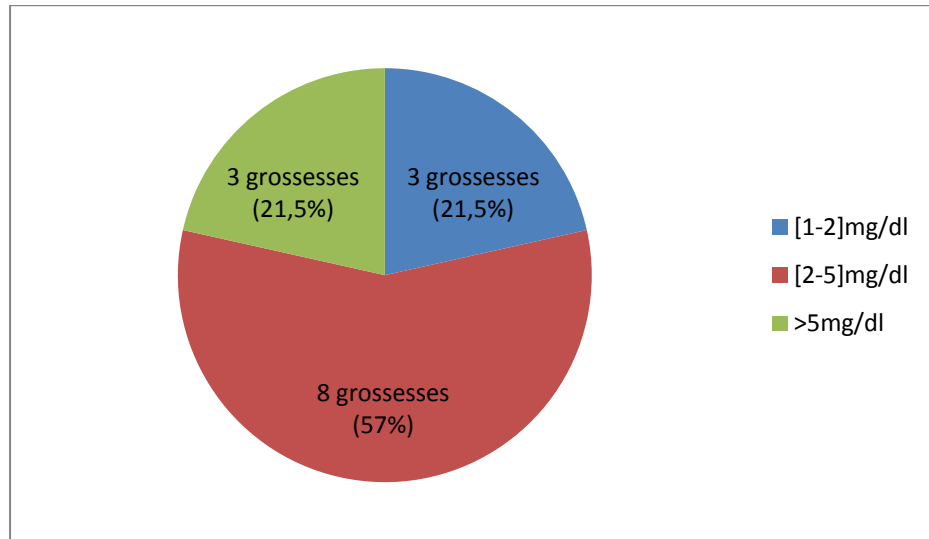


Figure 5 : Répartition des taux moyens de Phe durant toute la grossesse

Pour 3 grossesses, le taux moyen de Phe total est supérieur à la limite recommandée.

Des bilans nutritionnels ont été effectués à la recherche d'éventuelles carences provoquées par le régime. Pour 4 patientes, le premier a été fait en préconceptionnel, les autres à chaque trimestre de grossesse.

Un élargissement du régime en fin de grossesse a été possible pour 8 grossesses (l'information n'a pas été retrouvée pour les 5 autres).

Pour deux des deuxièmes pares, l'élargissement a été rapide et important lors d'une de leur grossesse mais n'a été que minime à l'autre (le rang de grossesse n'étant pas le même).

#### 4.2. Variations de poids et fatigue

L'IMC moyen de nos 8 patientes avant de commencer leur premier régime est de 24,6. Parmi ces patientes, cinq étaient de poids normal (62,5%), deux étaient en surpoids (25%) et une était en obésité (12,5%).

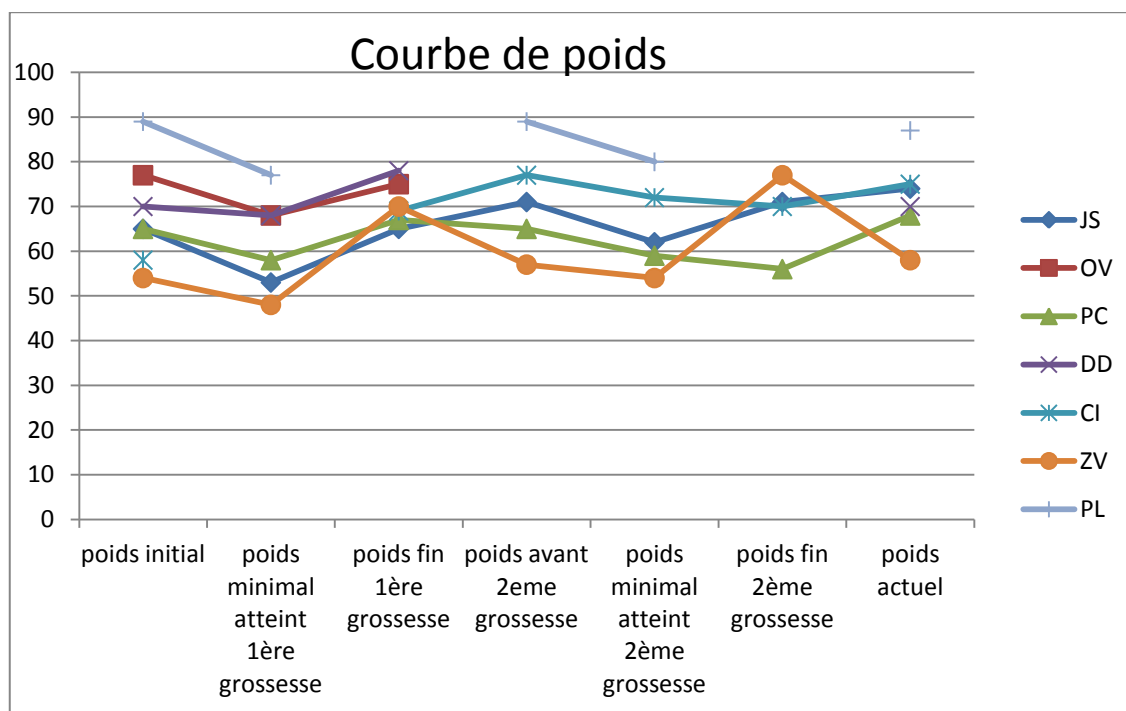


Figure 6 : Variations de la courbe de poids des patientes en fonction des grossesses

Nous remarquons que 100% des grossesses donnent lieu, dans un premier temps, à une perte de poids plus ou moins importante due à la reprise du régime. La perte de poids moyenne est de 7,3 Kg (8 Kg lors de la première grossesse, 6,4Kg lors de la deuxième) avec des extrêmes allant de 2 à 12 Kg.

Dans le cas de 5 grossesses, les patientes ont un poids de fin de grossesse inférieur ou égal au poids de début.

Les patientes interrogées décrivent toutes une grande fatigue. Pour deux d'entre elles, cette fatigue s'est surtout fait ressentir au début de la grossesse (elles l'ont attribué à la perte de poids due au régime) et en fin de grossesse. Mme ZV décrit quant à elle une fatigue très importante en post-partum.

### 4.3. Suivi obstétrical

Toutes les patientes ont bénéficié d'un suivi obstétrical usuel, c'est-à-dire d'une consultation par mois. Les patientes interrogées rapportent que leur gynécologue s'assurait de l'existence d'un suivi métabolique pour ne se préoccuper principalement que de l'aspect obstétrical (un dossier consulté contenait des courriers de transmission entre le gynécologue et le médecin référent de la PCU).

Cinq patientes ont présenté des nausées voire des vomissements au premier trimestre.

3 patientes sur 8 ont été supplémentées en pré-conceptionnel et jusqu'à 3 mois de grossesse par de l'acide folique. Une patiente a nécessité une supplémentation en calcium (Calcidose® 500mg/jour) par son pédiatre du fait d'une carence calcique dépistée lors d'un bilan nutritionnel. Les autres patientes ont été supplémentées par du fer ou n'ont pas nécessité de supplémentations.

Deux grossesses ont fait l'objet d'une complication obstétricale :

- Mme JS a présenté une menace d'accouchement prématuré à 7 mois de sa première grossesse. Une tocolyse et une semaine d'hospitalisation ont permis l'amendement des contractions utérines.
- Mme ZV a présenté quant à elle une pré-éclampsie découverte à 39 SA et 3 jours lorsqu'elle s'est mise en travail spontanément.

Le nombre moyen d'échographies fœtales réalisé est de 4,4. Deux patientes n'ont bénéficié que des 3 échographies recommandées. Les échographies supplémentaires correspondent à des contrôles de croissance ou à des échographies référentes pour contrôle du fait de la PCU (effectuées pour 3 grossesses).

Nous avons pu avoir accès aux échographies de 7 fœtus, aucun n'était atteint d'un retard de croissance.

Une seule patiente a eu une amniocentèse pour sa première grossesse, l'indication était des marqueurs sériques à 1/203 (le seuil de proposition d'amniocentèse étant lorsque le risque de trisomie 21 est supérieur à 1/250). Le caryotype était normal.

Aucune malformation n'a été détectée en anténatal.

#### 4.4. Aspect psychologique

Toutes les patientes interrogées racontent une perturbation de la vie sociale, plus ou moins bien vécue en fonction des cas. L'exemple donné spontanément par toutes les patientes est celui du déjeuner au travail. Une des patientes nous confie : « *ce qui était le plus dur, c'était au travail parce que là je n'avais vraiment pas envie d'en parler donc je faisais la sauvage, j'allais manger dans mon coin...* ». Une autre patiente a demandé l'accord pour aller tout de même manger au self avec ses collègues en amenant sa nourriture.

Les patientes évoquent le désir de leurs proches de leur préparer un repas adapté lorsqu'elles étaient invitées mais elles devaient refuser.

Leurs sorties au restaurant étaient aussi limitées.

Les patientes décrivent avoir eu des moments de découragement concernant le régime mais l'enjeu était tel qu'aucune ne nous dit avoir fait d'écart.

La place des futurs pères était très variable. Deux patientes ont souffert d'un manque de soutien de leur conjoint, elles l'ont trouvé auprès de leurs parents. Au contraire, deux autres patientes se sont senties bien épaulées par leur conjoint.

Les patientes interrogées nous confient avoir eu des moments d'angoisse, mais pas toutes pour les mêmes motifs (réussite du régime, enfant atteint de PCU, mort fœtale...). Mme PC se souvient s'être dit: « *il ne faut pas que je le perde parce que sinon, après, il faudra tout recommencer à zéro !* ».

Une patiente a bénéficié d'un entretien prénatal pour sa première grossesse avec une sage-femme. Les autres patientes interrogées n'avaient pas connaissance de la possibilité d'avoir un tel entretien (il n'existait pas à la première grossesse de l'une d'entre elle puisqu'il a été mis en place en 2005, mais aurait pu être proposé à toutes les autres).

#### 4.5. Terme

L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement est de 39 SA et 4 jours avec des extrêmes de 38 SA et de 41 SA.

#### 4.6. Mode d'accouchement

Le déroulement de la mise en travail est connu pour 11 grossesses (soit 78%) et le mode d'accouchement est connu pour 7 grossesses (54%).

Il y a eu 8 mises en travail spontanées et 3 déclenchements pour terme dépassé.

Les modes d'accouchement connus sont : 6 accouchements voie basse et une césarienne en urgence pour siège et pré-éclampsie.

La césarienne a eu lieu sous rachianesthésie et 5 accouchements voie basse sur 6 ont fait l'objet d'une analgésie péridurale. Le dernier accouchement voie basse s'est déroulé naturellement, sans analgésie.

#### 4.7. Caractéristiques du nouveau-né

Concernant les 8 nouveau-nés pour lesquels nous avons trouvé les informations, le poids moyen à la naissance est de 3300 grammes avec des extrêmes de 2820 et 4150 grammes.

La taille moyenne à la naissance est de 50,6 centimètres.

Les 4 périmètres crâniens (PC) retrouvés sont inclus entre 34 et 36 centimètres.

Pour 2 de ces nouveau-nés, le score d'Apgar à 1 minute de vie est de 9. Il est de 10 pour les 5 autres nouveau-nés pour lesquels l'information a été retrouvée.

A 5 et 10 minutes de vie, le score d'Apgar est de 10 pour tous les nouveau-nés étudiés.

## **5. Post-partum**

### 5.1. Arrêt du régime et reprise de contraception

Pour 12 grossesses sur 13, l'arrêt du régime s'est fait le jour même de l'accouchement.

Une patiente a quant à elle poursuivi le régime, mais de façon minime, durant l'allaitement maternel de son premier enfant. Elle a continué de prendre des substituts protéiques en faible quantité, en ne mangeant de la viande qu'une seule fois par jour. Ainsi, ses taux de Phe variaient entre 23 et 27 mg/dl.

Pour son deuxième enfant, lui aussi allaité, elle a tout arrêté le jour de son accouchement et ses taux variaient entre 35 et 46 mg/dl.

Toutes les autres patientes ont arrêté la prise de substituts protéiques juste après leur accouchement.

Sur les 7 patientes ayant accouché, 5 continuent de vérifier leur taux de Phe maximum annuellement. Deux patientes poursuivent un suivi métabolique, une pour perdre du poids, l'autre pour essayer que ses taux de Phe ne montent pas trop haut.

Une patiente sur 7 a changé sa contraception orale par un stérilet en post-partum.

### 5.2. Allaitement maternel

Deux patientes ont choisi d'allaiter leurs deux enfants chacune (pendant une durée minimale de 3 mois). Deux autres ont préféré l'allaitement artificiel, une évoquant le fait de ne pas vouloir continuer le régime, l'autre par choix personnel. L'information n'est pas connue pour les 3 autres patientes.

### 5.3. Test du Guthrie du nouveau-né

Les 7 nouveau-nés que nous avons pu étudier ont eu un résultat du test de Guthrie normal. Aucun contrôle n'a été nécessaire.

Deux des quatre mères interrogées étaient inquiètes du résultat. Mme PC a d'ailleurs demandé à avoir confirmation des résultats par téléphone pour ses deux enfants. Elle nous a aussi précisé avoir été beaucoup plus stressée pour sa fille car « *Si elle a la maladie, il faudra recommencer tout dans 20-30 ans !* ». A l'inverse, Mme ZV nous raconte « *Ça ne m'inquiétait pas et je me disais « ça serait incroyable qu'il ait ça !* » ». Mme DD, quant à elle, nous confie : « *j'avais quand même fait le nécessaire donc je ne m'inquiétais pas plus que ça !* ». Aucune ne se souvient avoir reçu des explications particulières concernant le test de Guthrie, Mme ZV nous précisant qu'elle a d'ailleurs apprécié avoir reçu les mêmes informations que toutes les autres mamans.

#### 5.4. Devenir des enfants

Les sept enfants dont nous avons interrogé les mamans sont tous bien-portants à ce jour. Un des enfants a eu une luxation congénitale des hanches traitée par siège de Becker.

Un autre a eu une persistance du canal artériel qui s'est fermé spontanément à 1 mois.

Deux des enfants de Mme CI pour lesquels le régime n'avait pas été bien suivi pendant la grossesse présentent un retard mental (plus sévère pour le second qui ne parlait pas à l'âge de 5 ans).

## 6. **Vécu de la grossesse et avenir**

Cette partie ne concernera que les cinq patientes que nous avons pu interroger.

### 6.1. Vécu global de la grossesse

Le vécu des grossesses est globalement positif pour toutes les patientes interrogées car, comme le dit Mme DD, « *le régime, on le fait quand même pour mettre un enfant au monde !* ».

Mme DD ajoute qu'il subsiste toujours en elle la question : « *pourquoi ça nous arrive à nous et pas aux autres?* ». De même, Mme JS nous confie : « *Le seul point négatif, c'est que je ne peux pas être épanouie pendant ma grossesse comme une personne normale !* », elle rajoute : « *C'est tout bête mais on n'a pas l'impression que la nourriture est autant importante dans nos vies !* ». Mme ZV, quant à elle, raconte que : « *Ce sont vraiment des grossesses très très particulières. Il s'agit d'une parenthèse qui nous renvoie à notre maladie au moment où on avait vraiment eu l'impression de l'oublier complètement* ».

### 6.2. Différences entre deux grossesses

Concernant les trois deuxième pares que nous avons pu interroger, deux ont mieux vécu leur deuxième grossesse que la première. Elles l'expliquent par leur plus grande aisance avec le régime. L'une d'entre elle n'avait d'ailleurs pas pu élargir son régime à sa première grossesse et le pouvait à sa deuxième. Le régime lui a donc paru beaucoup moins difficile.



L'autre patiente était plus angoissée à sa deuxième grossesse. Elle était plus inquiète que son enfant (une fille) soit atteinte comme elle de PCU et a eu plus de difficultés à faire son régime car il n'a été que très peu élargi en fin de grossesse.

Lors de leurs deuxièmes grossesses, les patientes racontent que leur rapport à la nourriture avec leur aîné ne posait aucune difficulté. Elles leur avaient expliqué la raison de leur régime et ils comprenaient bien.

### 6.3. Place du personnel soignant dans le suivi

Les patientes ayant déjà accouché se sont toutes senties bien entourées par le personnel médical. Seulement Mme RA, actuellement en période pré-conceptionnelle, ne se sent pas soutenue, elle ressent de la frustration vis-à-vis du professeur qui la suit de par son manque de disponibilité et déplore le manque d'expérience de sa diététicienne vis-à-vis de la PCU.

Toutes les patientes rapportent avoir déjà été prises en charge par des soignants méconnaissant leur maladie, en premier lieu leur médecin généraliste.

Les patientes ont été confrontées à des sages-femmes dans les circonstances suivantes : suivi obstétrical (une patiente pour ses deux grossesses), préparation à la naissance et à la parentalité, entretien prénatal, hospitalisation à domicile pour surveillance materno-fœtale, accouchement, post-partum et rééducation périnéale.

### 6.4. Avenir

La moitié des patientes interrogées envisagent d'avoir éventuellement un autre enfant (une primipare et une deuxième pare) mais en précisant qu'un délai est nécessaire avant de se relancer dans un autre régime. Les deux autres étant deuxième pares, elles sont déjà satisfaites d'avoir mené à bien deux grossesses.

Toutes évoquent le fait que leur maladie peut être un frein au nombre d'enfants. Mme ZV qui rêvait d'avoir une famille nombreuse raconte s'être résignée. Toute jeune, elle a compris l'impact de sa maladie, alors que pour Mme DD, cette difficulté induite par la PCU peut être surmontée car « *dès lors où il y a la volonté et le courage, tout est possible!* ».

## 7. Tableau récapitulatif

Tableau II : Tableau récapitulatif des données concernant les patientes de l'étude

Patientes	Mme OV		Mme DD		Mme RA		Mme JS		Mme PC		Mme ZV		Mme PL			Mme CI			
	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
Rang de grossesse	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Consultation pré-conceptionnelle	30	20	1	125	/	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Délai consultation pré-conceptionnelle/reprise du régime (en jours)	Avant le régime	Avant le régime	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour	Même jour
Début substituts protéiques (par rapport au début du régime)	51	24	15,2	10,7	11,5	26,3	20	20	20	20	11,5	11,9	25,8	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1
Taux de Phe initial (en mg/dl)	40	60	7	14	7	0	24	0	24	0	5	5	12	7	7	7	7	7	7
Délai avant équilibre des taux de Phe	70	25	150	30	30	50	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Arrêt contraception (délai après équilibre des taux de Phe)	31	29	23	23	29	26	31	31	31	31	34	36	32	38	38	38	38	38	38
Age maternel (en années)	210	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170
Délai avant conception	3,7	3,1	3,1	2,8	1,8	2,4	2,1	2,1	2,1	2,1	4,8	3,7	2,6	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Taux moyen de Phe durant grossesse	Acide Folique	Acide Folique + fer	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Supplémentation	9	2	2	12	9	7	9	9	9	9	6	3	12	9	9	9	9	9	9
Elargissement du régime	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Perte de poids maximale	/	3	3	6+	3	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
Complication obstétricale	40SA+4	39 SA+5	39 SA+5	41 SA	38SA+5	38SA+3	40 SA	39SA+3	40 SA	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5
Nombre d'échographies	/	3	3	6+	3	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Terme et mode d'accouchement (VB : voie basse et C : césarienne)	39 SA+5	39 SA+5	39 SA+5	41 SA	38SA+5	38SA+3	40 SA	39SA+3	40 SA	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5	40SA+5
Poids nouveau-né (en g)	/	3580	3580	3160	3260	3195	2820	3250	3250	3250	4150	4150	4150	4150	4150	4150	4150	4150	4150
Apgar nouveau-né	/	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10	10/10/10
Alimentation	/	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle	Artificielle

/ : Données non retrouvées dans les dossiers médicaux 1<sup>ère</sup> grossesse 2<sup>ème</sup> grossesse 3<sup>ème</sup> grossesse SA : Semaine d'Aménorrhée

# **TROISIÈME PARTIE : Discussion**

## **I : LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ETUDE**

### **1. Limites de l'étude**

La limite principale de notre étude est sa faible cohorte du fait de la prévalence de la PCU. Nous n'avons donc pas pu établir de statistiques.

Notre étude étant rétrospective, elle comporte des biais de recrutement. En effet, les patientes ont été retrouvées grâce aux archives des diététiciennes des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Caen et de Rouen. Il est peu probable mais possible que certaines patientes se soient fait suivre par un médecin et/ou une diététicienne en dehors des CHU. Si c'est le cas, elles n'ont donc pas pu être intégrées à notre étude.

L'étude comporte aussi un biais dans le recueil des données puisque certaines d'entre elles n'ont pas pu être retrouvées faute de renseignements dans les dossiers consultés. De plus, trois patientes ont refusé de participer à l'étude : ne sont pas connus leur vécu et leur suivi obstétrical (dans la mesure où nous ignorions les maternités où elles ont été suivies). Enfin, la pertinence des réponses des cinq patientes interrogées peut être altérée car elles ont dû faire appel à des souvenirs plus ou moins éloignés.

### **2. Points forts de l'étude**

Nous avons tenu à aborder le thème de « phénylcétonurie et grossesse » dans sa globalité. Pour ce faire, nous avons choisi de rendre compte à la fois de la prise en charge médicale, mais aussi du vécu de ces grossesses particulières, par les patientes.

Les patientes ayant accepté de participer à l'étude ont toutes été interrogées de manière directe (par téléphone ou en face à face lorsque cela était possible). Les relances ont alors permis des précisions que nous n'aurions pas eues par questionnaires. Les réponses des patientes apportent à notre étude une dimension humaine et sont le meilleur reflet possible pour notre analyse concernant le vécu de ces grossesses. En effet, les entretiens nous ont permis de déceler les messages importants que les patientes

ont voulu faire passer. Ainsi, nous avons pu comprendre dans la globalité les problématiques que ces femmes PCU rencontrent, et réfléchir à des solutions d'amélioration du vécu de ces grossesses.

Les patientes nous ont toutes fait part de leur contentement que l'on s'intéresse à elles et à leur maladie. Nos questions portant sur leurs vécus les ont touchées car c'était la première fois que l'on s'intéressait à cet aspect de leur grossesse (aucune littérature n'a d'ailleurs été retrouvée à ce sujet). Elles ont montré un vif intérêt pour ce mémoire et ont répondu à toutes nos questions.

## **II : ANALYSE ET COMPARAISON DES DONNEES**

Les objectifs de notre étude étaient d'analyser la prise en charge des grossesses chez les femmes phénylcétonuriques et de rendre compte du vécu de ces grossesses particulières par les patientes. Pour ce faire, notre méthode va consister à comparer les résultats de notre étude à la littérature pour ce qui est de la prise en charge. Le vécu va quant à lui être analysé grâce aux déclarations des patientes recueillies au cours des entretiens.

### **1. Prise en charge métabolique de la PCU dans l'enfance et l'adolescence**

La PCU des patientes de notre étude a été dépistée une vingtaine de jours après leur naissance car leurs tests de Guthrie ont été soumis à la technique bactériologique. Aujourd'hui, les nouveau-nés sont dépistés plus rapidement (en moins de 10 jours) ce qui permet une prise en charge médicale plus rapide et donc un effet optimal du traitement.

Lorsqu'elles étaient enfants, il n'y avait pas de consensus concernant l'âge d'arrêt du régime. Nous retrouvons donc un âge moyen d'arrêt de 7,29 ans avec une fourchette allant de 5 à 13 ans. Salwa Nadif retrouve, sur 22 femmes PCU, une médiane d'âge d'arrêt de 8 ans avec des extrêmes de 5,5 à 10 ans [38]. Nous remarquons donc

l'hétérogénéité de la prise en charge de l'époque avec un âge d'arrêt du régime globalement précoce. Actuellement, il est recommandé de : « *maintenir des taux entre 2 et 5 mg jusqu'à 10 ans* » [1, 15].

Aucune patiente de l'étude n'a continué de prendre des mélanges d'acides aminés après l'arrêt du régime dans l'enfance. Elles décrivent une grande difficulté à la reprise de ces produits même si elles apprécient l'effort des laboratoires pour leurs diversifications et leurs aromatisations. L'arrêt de prise des substituts avait aussi été total pour les 22 femmes PCU étudiées par Salwa Nadif [38]. Selon l'HAS : « *la poursuite de la prise d'un mélange d'acides aminés, même en quantité faible, est possible pour faciliter la reprise d'un régime strict en cas de désir de grossesse* » [1].

L'âge de début de contraception dans notre étude varie entre 13 et 19 ans. A l'adolescence, les patientes connaissaient l'importance d'une contraception. Néanmoins, des rapports à risque de grossesse ont été vécus par ces patientes. Cette conduite à risque est relativement fréquente dans la population générale adolescente mais le retentissement fœtal pour ces jeunes filles PCU aggrave les conséquences liées à une grossesse fortuite. Les patientes de l'étude avaient conscience de ce risque car elles avouent avoir eu très peur. Une bonne cohésion familiale serait un facteur protecteur de ces situations à risque durant l'adolescence des jeunes filles PCU [39] et les recommandations actuelles consistent à leur proposer une consultation de gynécologie dès 15-16 ans [15].

Aujourd'hui, la délivrance de la brochure de l'AFDPHE (annexe VI) doit se faire au moment de l'adolescence des jeunes filles PCU. Editée en 2004, elle n'a été remise à aucune patiente de l'étude. Il est vrai qu'il était trop tard pour qu'elles l'aient à l'adolescence mais elle aurait pu être confiée à 5 des 8 patientes de l'étude juste avant leur première grossesse. Elle leur aurait été bénéfique car elle contient une information claire et compréhensible. Or, nous avons remarqué au cours de nos entretiens plusieurs informations erronées admises par les patientes à propos de leur maladie. Les deux exemples les plus frappants sont Mme PC qui pensait qu'en l'absence de régime, il y avait plus de chances que son enfant soit atteint de PCU. De même mais à l'extrême, Mme DD pensait que le régime évitait totalement la transmission de la PCU au fœtus. Cela nous prouve l'importance d'une information claire et d'une vérification du message compris par les patientes.

Un suivi métabolique annuel à l'âge adulte est recommandé par l'HAS mais cela semble être peu respecté par les patientes comme nous avons pu le remarquer dans notre étude [1].

Cependant, deux patientes de l'étude poursuivent leur suivi: l'une pour perdre du poids, l'autre pour éviter que ses phénylalaninémies ne soient trop élevées car elle a remarqué que cela se manifestait chez elle par une grande irritabilité et une asthénie. Les autres patientes ne poursuivant pas le suivi métabolique ne doivent pas y voir une utilité car elles se sentent bien sous régime normo-protéiné.

## **2. Programmation de la grossesse**

### 2.1. Projet de grossesse

Dans la population générale française, l'âge maternel du premier enfant est de 27,5 ans [40]. Dans notre étude, il est de 28,29 ans. Cette différence doit être due d'une part au délai nécessaire pour la prise en charge pré-conceptionnelle, et d'autre part, à une concrétisation d'un désir de grossesse plus tardive du fait de l'important investissement demandé. En effet, certaines patientes PCU, conscientes de l'ampleur que va prendre leur projet grossesse, attendent plus longtemps avant de se décider à le démarrer.

La question de l'obligation de prise en charge de la grossesse a posé plus particulièrement problème à l'une d'entre elles qui n'a débuté les démarches qu'à 32 ans alors qu'elle rêvait d'une famille nombreuse. Elle nous a confié qu'elle ressentait de la colère envers les médecins qui, selon elle, s'imposaient à un moment de sa vie qui aurait dû être naturel et non programmé. Son acceptation de la nécessité de la prise en charge a été de ce fait plus longue.

De plus, la longueur du délai avant le moment tant attendu d'être enceinte effraie les femmes PCU. Elles savent qu'une fois les démarches enclenchées, leur rigueur sera très importante sur une longue durée, ce qui leur fait très peur même une fois la grossesse débutée. En effet, une des patientes nous a fait part de ses craintes, tout au long de sa grossesse, de perdre son enfant en invoquant comme motif l'obligation de tout recommencer à zéro si cela arrivait.

Nous en déduisons l'important impact psychologique que provoque la PCU sur une grossesse. Cet impact existe dès l'évocation d'un désir d'enfant et se poursuit jusqu'à l'accouchement voire même après, comme nous allons le voir par la suite.

## 2.2. Prise en charge pré-conceptionnelle

L'importance de la consultation pré-conceptionnelle est connue par les femmes PCU. Cependant, 3 grossesses sur les 14 de l'étude n'en ont pas fait l'objet. Dans l'étude de Salwa Nadif, 88,8% des grossesses avaient eu une consultation pré-conceptionnelle, 81,4% ayant abouti à la mise en place d'un régime strict en préconceptionnel [38]. Dans notre étude, toutes les consultations pré-conceptionnelles ont donné lieu à l'élaboration d'un régime strict.

Deux des grossesses non précédées d'une consultation pré-conceptionnelle dans notre étude correspondent à des grossesses mal suivies dont nous parlerons dans la suite de ce mémoire. La troisième correspond au deuxième projet de grossesse de Mme JS qui semble avoir souhaité, dans un premier temps, le prendre en main seule en limitant ses apports de Phe mais sans surveillance. Les contraintes du suivi médical apparaissent alors être en cause. Cependant, il s'en est suivi une surveillance médicale rigoureuse, les taux de Phe étant finalement parfaitement équilibrés du début jusqu'à la fin de la grossesse.

Toutes les patientes de l'étude se sont tournées vers l'équipe médicale de leur enfance (équipe pédiatrique) pour la prise en charge de leur grossesse. Trois ont été réorientées vers une « équipe adulte » ce qui a été mieux vécu par une patiente deuxième pare qui a apprécié l'autonomie alors qu'au contraire, une patiente nullipare ne se sent pas assez soutenue actuellement. Il n'y a pas dans toutes les régions une équipe pour adultes PCU prenant en charge les grossesses : leur développement pourrait être bénéfique pour les femmes PCU ne souhaitant pas revenir en pédiatrie (dans le cas où ce service serait empreint de mauvais souvenirs d'enfance) pour un évènement aussi marquant que devenir mère. Cependant, le faible nombre de grossesses PCU et la quasi inexistence de suivi médical des hommes PCU interroge sur les possibilités matérielles de généralisation d'une telle unité. D'un autre côté, certaines patientes peuvent, au contraire, trouver cela rassurant de se faire suivre par un pédiatre qui les connaît bien elle et leur maladie.

Le délai nécessaire pour la mise en place du régime est très variable dans notre étude (de 1 à 135 jours après la consultation pré-conceptionnelle). Cela s'explique par le délai des démarches administratives (afin d'être prise en charge à 100%), les essais des différents produits (substituts et produits hypoprotéinés) afin de choisir les mieux acceptés par la patiente, la commande de ces produits à la pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris... Deux des patientes interrogées nous ont confié avoir souffert de la longueur de ce délai. Cela est compréhensible car l'attente imposée les éloignait du moment de leur future grossesse alors qu'elles étaient psychologiquement prêtes à démarrer leur régime.

La reprise de substituts protéiques a été légèrement mieux vécue lorsqu'elle s'est faite progressivement avant la mise au régime strict. L'équilibre des taux n'en a cependant pas été plus rapide pour les patientes de notre étude.

Le délai moyen avant équilibre des taux de Phe est de 21 jours dans notre étude (extrêmes étant de 0 et 75 jours). Il est de 35 jours dans l'étude de Salwa Nadif avec des extrêmes allant de 7 à 140 jours [38]. Nous pouvons supposer que ces différences sont liées à une variabilité individuelle ainsi qu'au délai d'adaptation au régime. Une prise en charge personnalisée ainsi qu'une grande disponibilité de la diététicienne sont indispensables afin de réajuster fréquemment le régime aux phénylalaninémies.

Le délai moyen entre le début du régime et l'arrêt de la contraception est de 61 jours dans notre étude ce qui est inférieur au délai conseillé en Amérique qui est de 3 mois [19]. Le délai une fois les taux équilibrés avant l'arrêt de la contraception est de 43 jours dans notre étude alors qu'il est recommandé en Grande-Bretagne de n'attendre que 2 à 4 semaines [32]. En France, la Haute Autorité de Santé ne statue pas sur ce sujet.

### **3. Conseil génétique**

Un conseil génétique a été proposé à la moitié des patientes de notre étude (n=4). Pour l'une d'entre elles, le recours au conseil génétique a consisté en une information du risque de transmission de la PCU. Les deux autres patientes ont quant à elles fait l'objet, avec leur conjoint, d'une étude génétique afin de détecter s'ils étaient porteurs de la même mutation. Dans ce cas, le risque de transmission serait de 50%.



Nous pouvons nous poser la question de l'intérêt de cette étude génétique. En effet, quand bien même les deux parents seraient porteurs du même gène de la PCU, et auraient un risque sur deux d'avoir un enfant atteint, cela ne justifierait pas une IMG. Pour qu'une IMG soit envisagée, il faut une: « *forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » [41]. Or, nous pouvons affirmer que la PCU n'est pas incurable.

Il a été annoncé à l'une des patientes qu'en cas de concordance de mutation génétique avec son conjoint, une amniocentèse leur sera proposée. Pour la même raison que celle exposée précédemment, l'intérêt de l'amniocentèse semble nul.

En effet, même si l'enfant est atteint de PCU, le fait de le savoir en anténatal ne modifiera pas la prise en charge de la grossesse et n'entraînera pas de mesures thérapeutiques particulières. Cela pourra tout au plus permettre une mise au régime pauvre en Phe plus précoce d'une dizaine de jours. Sinon, les enfants de mère PCU ont leur test de Guthrie au troisième jour de vie comme tous les autres nouveau-nés.

Par définition, le conseil génétique a comme objets [42]:

- le diagnostic des anomalies génétiques associées à des malformations ou des maladies graves, souvent incurables,
- l'évaluation du risque de survenue ou de récurrence de ces affections dans la descendance,
- des conseils pratiques pour la surveillance ultérieure d'une grossesse ou pour le traitement et le soulagement de ces affections
- la prévention de la transmission des anomalies à la descendance grâce au diagnostic prénatal

Le conseil génétique a quand même une bonne raison d'être proposé aux couples dont la femme est PCU uniquement pour leur expliquer la transmission possible de la PCU à leur enfant afin qu'ils en aient conscience. Par contre, l'intérêt de proposer une étude génétique à certains d'entre eux semble beaucoup plus discutable dans la mesure où la PCU n'est pas un motif recevable pour une IMG et n'impose pas de prise en charge spécifique in utero.

## 4. Prise en charge de la grossesse

Il s'agit d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Il y a d'une part un médecin référent de la PCU (pédiatre ou médecin interniste) associé à une diététicienne qui assurent le suivi métabolique et d'autre part, un gynécologue-obstétricien et/ou une sage-femme pour le suivi obstétrical. Dans certaines situations, le manque d'échanges entre les professionnels de santé est frappant.

En effet, nous n'avons retrouvé de transmissions écrites que dans un seul dossier. Cependant, malgré l'absence de preuves écrites, un contact téléphonique a certainement eu lieu dans la majorité des cas. En effet, le fait de savoir que l'autre prise en charge se déroule correctement est d'une grande importance pour chacune des deux parties. Leur mise en contact apparaît donc essentielle.

### 4.1. Suivi métabolique

Les patientes n'avaient en moyenne que 3 voire 4 consultations avec le médecin référent de la PCU alors qu'elles avaient au moins un contact hebdomadaire avec leur diététicienne. Cependant, certains médecins étaient aussi présents lors des contacts téléphoniques et échangeaient directement avec la patiente. Lorsque cela n'était pas le cas, la diététicienne n'informait le médecin qu'en cas de difficulté majeure. Les patientes ont toutes apprécié ce suivi rapproché qui les rassurait.

Malgré cela, des dépassements de taux de Phe conseillés ont été observés dans notre étude pour 11 grossesses, surtout au premier trimestre. Salwa Nadif fait la même observation [38]. Cela peut s'expliquer par le fait que les difficultés d'adaptation au régime sont maximales au premier trimestre à cause des transformations métaboliques [43]. Les nausées du premier trimestre de grossesse pourraient aussi être mises en cause.

Seulement 2 grossesses de notre étude ont fait l'objet d'une prise de poids suffisante. Selon l'HAS, la prise de poids est en moyenne de 1 kg par mois et de 1,5 kg les deux derniers mois, la prise de poids recommandée dépendant de l'IMC de départ (correspondances renseignées en annexe VII) [44, 45].

Dans le cas d'une femme PCU, les risques d'une faible prise de poids durant la grossesse sont le RCIU et l'existence de déficits nutritionnels maternels, délétères chez le fœtus [22, 23].

La surveillance de la prise de poids est donc un élément essentiel de la prise en charge. Aucun RCIU n'a été retrouvé dans notre étude mais la faible cohorte ne nous permet pas d'en tirer une conclusion. Les déficits nutritionnels à éviter sont ceux en vitamines B12 et en folates qui peuvent favoriser une malformation cardiaque fœtale [22]. La prise en charge nécessaire pour prévenir ce risque est d'effectuer des bilans nutritionnels complets. Dans notre étude, la plupart des grossesses faisaient l'objet d'un bilan pré-conceptionnel de référence suivi d'un bilan trimestriel. Le CNGOF conseille quant à lui d'effectuer : « *des bilans nutritionnels complets chaque mois (acides aminés plasmatiques en particulier tyrosine ; fer ; zinc ; B9 ; B12)* » [4].

Nous avons observé qu'exceptée la supplémentation en fer (fréquente dans tous suivis de grossesses), peu de supplémentations ont été nécessaires au cours des grossesses de l'étude. Seulement une patiente a nécessité une supplémentation en calcium et trois grossesses ont reçu une supplémentation préventive d'acide folique.

La supplémentation en acide folique est conseillée par l'HAS pour toutes les femmes enceintes de 28 jours avant la conception jusqu'à 12 semaines de gestation, l'objectif étant de réduire le risque de malformation du tube neural [44]. Les femmes PCU étant plus à risque de déficit en vitamine B9 du fait de leur régime, il serait judicieux de systématiquement leur proposer cette supplémentation en acide folique à raison de 400 microgrammes par jour.

Aucune patiente de notre étude n'a fait l'objet d'une supplémentation en tyrosine. Aucune recommandation à ce sujet n'existe en France mais en Grande-Bretagne, cette supplémentation est prescrite à partir de 18 SA [32]. En effet, la tyrosine devient quasiment un acide aminé essentiel dans la PCU à cause de l'hydroxylation limitée de la Phe. De ce fait, les substituts protéiques sont spécialement enrichis en tyrosine. Tenant compte de cela, la supplémentation faite en Grande-Bretagne n'est en réalité que minime. De plus, aucun bilan nutritionnel des patientes de notre étude n'a retrouvé un déficit en tyrosine, la supplémentation ne semble donc pas primordiale.

Dans la MPKUCS, il n'y a pas eu de déficits en oligoéléments de noté chez les patientes [22]. Cette information coïncidant avec le résultat de notre étude nous amène à réfléchir sur la recommandation faite par le CNGOF d'effectuer un bilan nutritionnel complet tous les mois. Cette recommandation n'a pas été appliquée pour les patientes de notre étude mais cela n'a pas semblé avoir d'incidence.

Nous en déduisons que le délai entre les bilans biologiques pourrait éventuellement être allongé (à tous les 2 mois ou tous les trimestres comme c'est le cas le plus fréquent), la condition nécessaire étant bien sûr que l'observance de la prise de substituts protéiques soit bonne.

La fréquence des prélèvements de Phe dans notre étude est soit hebdomadaire, soit bi-hebdomadaire. Le CNGOF recommande : « *des contrôles hebdomadaires de phénylalaninémie jusqu'à 20 semaines et bi-hebdomadaires au-delà* » [4]. Les recommandations plus récentes de l'HAS demandent quant à elles : « *une surveillance au moins hebdomadaire des taux de Phe tout au long de la grossesse* » [1]. Nous remarquons donc que cette recommandation est bien appliquée ce qui permet une adaptation régulière et fréquente du régime aux phénylalaninémies. C'est une condition nécessaire à une prise en charge optimale pour le bien-être fœto-maternel.

L'élargissement du régime en fin de grossesse est à adapter au cas par cas et fait partie intégrante d'une bonne prise en charge globale car il évite une baisse trop importante de la phénylalaninémie, permet une meilleure croissance fœtale grâce aux protéines naturelles et procure une amélioration du moral maternel. Nous avons constaté qu'il pouvait être plus ou moins important mais il est possible dans chaque cas physiologiquement [11, 20]. En effet, le fœtus va hydroxyler lui-même la Phe de sa mère, l'élargissement du régime est donc indispensable afin d'éviter une phénylalaninémie trop basse (inférieure à 2 mg/dl selon l'HAS) qui pourrait avoir comme conséquence un RCIU selon une étude de 2012 [34].

#### 4.2. Suivi obstétrical et échographique

Dans notre étude, les patientes ont bénéficié d'un suivi obstétrical usuel, soit une consultation mensuelle. L'absence de consultations plus rapprochées se justifie par l'absence d'influence de la PCU sur les complications obstétricales selon une étude américaine de 2012 [26].

La surveillance échographique fœtale a été quant à elle plus hétérogène dans notre étude allant de 3 (nombre recommandé à toutes les femmes enceintes) à 6 échographies. Le CNGOF recommande un suivi échographique régulier mais ne définit pas de fréquence. L'HAS n'évoque même pas cet aspect du suivi. Cependant, un régime strict débuté en préconceptionnel et poursuivi jusqu'à l'accouchement avec des taux inférieurs à 5 mg/l permet un risque quasi nul d'EPH [20].

Malgré tout, le nombre minimal de 3 échographies peut sembler insuffisant dans certains cas. En effet, si les phénylalaninémies sont plutôt aux alentours de la limite supérieure recommandée, il est intéressant de réaliser une échographie intermédiaire par un médecin référent afin de vérifier l'absence de signes d'appel échographiques. Si au contraire les phénylalaninémies sont trop basses au 3<sup>ème</sup> trimestre, un contrôle biométrique serait judicieux afin de vérifier l'absence de RCIU. Il est donc intéressant d'adapter la surveillance échographique au cas par cas.

L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement est de 39 SA et 4 jours dans notre étude. Ceci va dans le sens de la littérature où on retrouve que la PCU maternelle ne semble pas modifier le terme de naissance des enfants [12].

#### 4.3. Grossesses mal suivies

Notre étude a inclus une patiente dont les 3 grossesses ont été mal suivies médicalement (ce suivi étant présenté en annexe V). Son dossier médical présentait de nombreux manques mais nous allons essayer de comprendre l'histoire de cette patiente.

Au début, la première tentative de grossesse de Mme CI a été correctement menée : consultation pré-conceptionnelle, régime bien suivi, taux de Phe dans les limites recommandées. Seulement, aucune grossesse n'a été obtenue après 16 mois de régime strict. Découragée, Mme CI arrête son régime et remet à plus tard son projet de grossesse. C'est à partir de ce moment que son suivi ne sera plus régulier. Dans ce contexte, elle débute une première grossesse deux ans plus tard en n'ayant pas suivi de régime et en ne s'y soumettant que partiellement une fois la grossesse connue. Ses deux grossesses suivantes surviennent sous contraception, la dernière juste après avoir été à une consultation pré-conceptionnelle.

Les conséquences de ce découragement maternel sont gravissimes et nous apportent malheureusement la preuve formelle de l'importance d'un régime strict chez les femmes PCU. En effet, il s'avère que les deux aînés de Mme CI présentent un retard mental, plus sévère pour le second qui ne parlait toujours pas à l'âge de 5 ans. Les seules autres informations présentes dans le dossier médical maternel concernent le suivi des deux enfants par les Papillons blancs (association accueillant les personnes handicapées mentales) et leurs naissances à terme.

Un effort maternel concernant l'observance du régime a semble-t-il été fait lors de sa troisième grossesse mais nous n'avons aucune nouvelle de l'enfant dans le dossier.

A posteriori, nous pouvons penser que cette situation aurait pu être évitée grâce à une meilleure compréhension maternelle des risques encourus, et peut-être à un soutien psychologique et social pour soutenir et accompagner la patiente dans l'observance de son régime.

## **5. Post-partum**

Dans notre étude, toutes les patientes ont arrêté leur régime le jour de leur accouchement sauf une. Celle-ci l'a poursuivi mais de façon beaucoup moins stricte du fait de son allaitement maternel. Aucune donnée française n'a été retrouvée mais en Grande-Bretagne, il est reconnu que le régime n'a pas besoin d'être continué durant l'allaitement maternel [32].

Toutes les patientes ont été très contentes de retrouver une alimentation normale, certaines exprimant même un sentiment de soulagement. Aucune ne nous a décrit avoir mal supporté la réascension de ses phénylalaninémies. Il faut cependant être vigilant car celle-ci peut diminuer la capacité de la mère à s'occuper de son enfant et augmenter le risque de complication psychologique ou comportementale [28].

Cinq patientes de notre étude continuent de vérifier leurs taux de Phe maximum annuellement, l'HAS recommande que les adultes PCU vérifient leurs phénylalaninémies 4 fois par an [1].

## **6. Vécu de la grossesse par les femmes PCU**

La principale notion évoquée par toutes les patientes concernant le vécu de leur(s) grossesse(s) consiste en une perturbation de la vie sociale. En effet, le repas est un acte convivial, imprégné dans notre société par les notions de partage, d'échange, de plaisir. Les femmes PCU voient réduire ces trois notions au cours de leur grossesse. A titre d'exemple, les patientes nous ont confié avoir limité les invitations et évité les restaurants, cela a alors diminué leurs moments de partage et d'échange avec les autres, et donc entraîné une baisse de leur insertion sociale.

Les patientes ont décrit avoir eu des moments de découragement mais leur bonne compréhension de l'enjeu pour le fœtus les a empêché de faire des écarts. Le soutien du conjoint a été, pour certaines, indispensable alors que d'autres ont dû faire sans. Quand le conjoint n'est pas présent, c'est souvent la mère de la patiente qui le remplace. Nous supposons que cela est dû au fait que la patiente et sa mère ont déjà vécu ce régime et toutes ses conséquences ensemble lors de l'enfance de la patiente.

Plusieurs patientes nous ont dit avoir pu se rassurer en échangeant avec d'autres femmes PCU par l'intermédiaire du forum « Les Feux Follets » [46]. « Les Feux Follets » est une association française pour les personnes atteintes d'une maladie métabolique héréditaire rare traitée par régime alimentaire. Elle organise des rencontres, informe sur les avancées scientifiques et soutient les personnes atteintes et leurs familles en leur procurant notamment des conseils et en répondant à leur questions.

Une patiente a particulièrement mal vécu son régime car elle avait l'impression « *d'avoir mal nourri son enfant* ». Elle semble avoir vécu son allaitement maternel comme un moyen de déculpabilisation envers son nouveau-né. Cela paraît lui avoir permis de s'affirmer dans sa position de « bonne mère », elle était fière d'avoir réussi. Les autres patientes n'ont pas insisté sur ce point.

L'attente du résultat du test de Guthrie du nouveau-né a aussi été vécue très différemment en fonction des patientes. Ce résultat paraissait insignifiant pour l'une (au pire, « l'enfant serait comme elle ! ») alors qu'au contraire, une autre l'attendait avec beaucoup d'anxiété. Cette dernière avait même demandé au laboratoire de l'appeler chez elle pour le lui transmettre. Son anxiété avait grandi au fur et à mesure de la grossesse dès qu'elle avait su que le fœtus était de sexe féminin car elle craignait que sa fille ait à subir les mêmes contraintes qu'elle.

Selon le CNGOF, les deuxièmes et troisièmes grossesses de femmes PCU sont plus aisées à conduire et plus faciles à vivre psychologiquement et socialement que la première [4]. Notre étude confirme cette notion et l'étend aussi bien sur le plan métabolique. En effet, l'étude de l'évolution trimestrielle des taux de Phe de nos patientes deuxième pares nous permet d'observer qu'au cours de la deuxième grossesse, les taux sont d'emblée plus bas et restent mieux équilibrés. De plus, nous avons remarqué que la perte de poids suite à la reprise du régime pour la deuxième grossesse était moins importante qu'à la première grossesse.

Ces observations témoignent de la plus grande aisance des patientes avec leur régime, le vécu de leur deuxième grossesse n'en étant que meilleur.

Les patientes de notre étude ne semblent cependant pas vouloir retenter l'aventure une troisième fois. Une d'entre elles en a évoqué l'envie mais elle l'a pondéré au vu de son âge (39 ans) et du délai qui lui serait nécessaire avant de se sentir prête à recommencer un régime.

## **7. Connaissance de la prise en charge des grossesses PCU par le personnel médical**

Les patientes interrogées nous ont toutes fait part de nombreuses circonstances dans lesquelles elles se sont vues dans l'obligation d'expliquer leur maladie. Elles ont tellement l'habitude que cela ne semble même plus les choquer. Cela a tout de même pour conséquence qu'elles se sentent parfois incomprises.

Les professions concernées les plus souvent citées par les patientes sont : médecins généralistes, internes d'obstétrique et sages-femmes. En réalité, elles expliquent qu'ils connaissent la maladie mais pas la prise en charge nécessaire durant la grossesse, ou qu'ils ont connaissance de la nécessité de reprise du régime mais pas de ses modalités.

A noter qu'une page spéciale existe sur le site de l'Assurance maladie dans la rubrique « suivi et orientation de la femme enceinte » à l'intention des médecins où il est écrit : « *Pour le bon déroulement de la grossesse, certaines précautions doivent être prises avec vous* ». Les explications sont par la suite données dans les grandes lignes en insistant sur la reprise du régime pauvre en Phe. Il s'agit de la seule maladie pour laquelle l'assurance maladie précise la prise en charge durant la grossesse [47].

## **8. Avenir**

Des études sont actuellement en cours à la recherche d'un traitement radical de la PCU dérivé de la thérapie génique. L'une d'entre elles faite sur des souris a d'ailleurs obtenu la correction complète des taux plasmatiques de Phe des souris atteintes de PCU. De plus, les portées des femelles PCU traitées étaient indemnes de signes d'hyperphénylalaninémie maternelle. La thérapie génique apparaît donc être une stratégie thérapeutique pleine de promesses pour un futur contrôle thérapeutique total de la PCU [48].



### **III : BILAN DE L'ANALYSE ET PROPOSITIONS**

Notre étude montre que les grossesses de femmes phénylcétonuriques aboutissent à des naissances à terme de nouveau-nés bien portants lorsque la prise en charge est rigoureuse. La prise en charge de ces femmes durant l'enfance n'était pas homogène mais depuis, l'HAS a établi un protocole. La prise en charge de leurs grossesses est, elle aussi, hétérogène. De plus, il n'existe que très peu de recommandations à ce sujet en France : celles établies par le CNGOF en 2002 et celles établies par l'HAS en 2010.

Tout d'abord, nous tenons à insister sur l'importance que ces jeunes femmes ne soient pas perdues de vue à l'âge adulte afin de limiter les grossesses non programmées. Pour cela, le maintien d'un suivi annuel comme le recommande l'HAS paraît être la solution. Il faut associer à cela une contraception efficace et insister sur l'importance de son observance.

Notre étude a mis l'accent sur l'important impact psychologique que la PCU entraîne sur les femmes qui en sont atteintes lors de leur désir d'enfant et lors de leur grossesse. Aucune de ces grossesses n'est sereine. Cette étape de la vie sensée être joyeuse se transforme en épreuve pour les futures mères. Par exemple, dès le début de leur prise en charge, elles sont soumises à une ambivalence car elles sont prêtes psychologiquement à débiter une grossesse mais pas physiquement. Le délai de mise en place du régime, en rapport avec les démarches administratives et le choix des produits, est très mal vécu. Il serait bien que celui-ci soit réduit le plus possible. La solution proposée serait d'insister sur la poursuite des substituts protidiques après l'enfance car leur acceptation par la patiente serait déjà assurée et le dossier avec la sécurité sociale déjà constitué.

La Haute Autorité de Santé a publié des recommandations quant au type de suivi de grossesse en fonction des situations à risque (annexe VIII) [49].

Il n'y a aucun consensus à propos du suivi de grossesse des femmes ayant une PCU. Compte-tenu de l'absence d'influence de la PCU sur les complications obstétricales, le suivi de type B, c'est-à-dire obligatoirement par un gynécologue obstétricien, n'est pas nécessaire s'il n'y a pas de facteurs de risques particuliers surajoutés (HTA gravidique, RCIU, grossesse gémellaire...). Cependant, la nécessité d'un suivi métabolique impose un suivi de type A2. Le suivi obstétrical peut donc très bien être effectué par une sage-femme, et il paraît essentiel que toutes les sages-femmes le sachent.

Voici plusieurs propositions, à l'intention des médecins et des sages-femmes faisant du suivi de grossesse, qui permettraient une prise en charge optimale des grossesses de femmes PCU:

- Veiller à ce que la brochure de l'AFDPHE « phénylcétonurie et grossesse » ait été remise aux patientes et leur réexpliquer en détail l'intérêt de leur prise en charge (car nous avons vu que certaines patientes avaient des certitudes erronées)
- Prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour) en pré-conceptionnel et jusqu'à 12 semaines de gestation
- Proposer systématiquement un entretien prénatal : il s'agit d'un moment d'échange et d'écoute durant lequel la patiente peut faire part de ses appréhensions et angoisses. Les difficultés, quelles soient de nature médicales, psychologiques ou sociales peuvent y être abordées. Son intérêt semble primordial pour les patientes PCU. La sage-femme ou le médecin pourra ensuite les orienter si besoin vers d'autres professionnels : psychologue, assistante sociale...
- Penser à donner régulièrement des nouvelles du suivi de la patiente à la diététicienne et au médecin référant de la prise en charge métabolique, notamment les conclusions des échographies. Se renseigner de l'équilibre des phénylalaninémies et veiller à adapter la surveillance échographique en fonction (des taux de Phe trop haut risquant de provoquer des signes d'EPH, et des taux trop bas pouvant entraîner un RCIU nécessitant une prise en charge obstétricale).

- Expliquer clairement aux parents le risque de transmission. Il est possible de leur proposer un conseil génétique à visée informative.
- Surveiller la prise de poids. Contacter la diététicienne ou le médecin si celle-ci est trop insuffisante afin d'envisager une prise en charge adaptée (élargissement du régime, supplémentation en oligoéléments...).
- Informer les patientes que leur choix d'allaiter ne les oblige en aucun cas à poursuivre leur régime.
- Les encourager à poursuivre une vie sociale afin que leur grossesse ne soit pas synonyme d'isolement pour elles. Leur conseiller le site de l'association « Les Feux Follets » afin qu'elles puissent s'entraider.
- Veiller en post-partum au bon établissement de la relation mère-enfant et à l'absence de complications maternelles psychologiques.

Participer activement à l'amélioration de la prise en charge de ces grossesses suppose que la sage-femme ait elle-même connaissance des enjeux qu'elle soulève. En effet, même si la patiente PCU choisit de se faire suivre par un gynécologue-obstétricien, elle peut consulter une sage-femme dans de nombreuses circonstances : préparation à la naissance et à la parentalité, entretien prénatal, consultation d'urgence, hospitalisation à domicile, accouchement, post-partum et rééducation périnéale. Il apparaît donc important que par exemple, une sage-femme s'occupant d'une femme PCU en salle de naissance sache que les modalités de l'accouchement sont inchangées et qu'aucune prise en charge particulière n'est nécessaire en post-partum, l'allaitement maternel n'étant soumis à aucune condition.

La formation initiale des sages-femmes pourrait intégrer cet enseignement qui aurait par exemple sa place à l'issue du cours de pédiatrie envisageant les maladies métaboliques. De plus, nous nous proposons d'établir une fiche informative à l'attention des sages-femmes.

## CONCLUSION

Le but de ce mémoire était de rendre compte de la prise en charge des grossesses chez les femmes phénylcétonuriques et d'analyser leurs vécus.

La revue de la littérature a permis de comprendre que les femmes PCU doivent reprendre, en pré-conceptionnel, le régime pauvre en Phe de leur enfance. En effet, l'hyperphénylalaninémie induite par la PCU est en général bien supportée à l'âge adulte, elle ne nécessite donc pas de traitement. Cependant, une hyperphénylalaninémie maternelle est gravement toxique pour le fœtus, elle peut être à l'origine d'une d'embryofœtopathie hyperphénylalaninémique. La solution est donc de limiter les apports de Phe en effectuant un régime. Cette nécessité renvoie les femmes PCU à leur maladie alors qu'elles avaient eu la possibilité de la mettre complètement à l'écart de leur vie. De plus, la responsabilité qu'elles portent envers leur fœtus signe la grande particularité de ces grossesses d'un point de vue psychologique.

Peu de recommandations détaillant la prise en charge de ces grossesses existent en France. De plus, les données concernant l'impact psychologique de ces grossesses sur les futures mères sont inexistantes.

Au terme de ce mémoire, nous avons pu établir des propositions pour l'amélioration du suivi de ces grossesses, prenant notamment en compte leurs aspects psychologiques. La sage-femme, garante d'un suivi médical mais aussi psycho-social a un rôle dans le suivi particulier de ces grossesses. Cependant, les sages-femmes sont-elles au fait de cette maladie ? Nous nous proposons d'établir à leur intention, ainsi qu'aux autres professionnels susceptibles de suivre ces patientes, une brochure contenant les principales informations utiles sur les grossesses de femmes PCU.

Une perspective intéressante serait l'élaboration d'un consensus national proposant une prise en charge précise des grossesses des femmes PCU. Il pourrait être élaboré de manière conjointe par les équipes métaboliques et les équipes obstétricales et permettrait une homogénéisation des pratiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] HAS. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald\\_17\\_pnds\\_pcu\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf), 4 mars 2013
- [2] Widaman KF. Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* 2009;18:48-52.
- [3] Paul DB. La trop belle histoire de la phénylcétonurie. *La recherche.* 1998;311:68-71.
- [4] Vidailhet M, Feillet F, Abadie V. Grossesse chez la femme atteinte de phénylcétonurie. *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique.* 2002;tome XXVI:93-9.
- [5] Farriaux JP. Le dépistage néonatal systématique. Principes, résultats et devenir. *Pédiatrie pratique.* 2010;223:6-8.
- [6] Gold F, Blond MH, Lionnet C, De Montgolfier I. Examen clinique du nouveau-né - Dépistage néonatal. *Pédiatrie en maternité - Réanimation en salle de naissances.* Masson ed. Paris; 2006. p. 118.
- [7] Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Numéro 2. Novembre 2012. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf), 4 mars 2013
- [8] Feillet F. La phénylcétonurie. *La presse médicale.* 2006;35:502-8.
- [9] Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase. <http://www.pahdb.mcgill.ca/>, 4 mars 2013
- [10] Bourrillon A. Un sujet à risques. *Pédiatrie pour le praticien.* Masson ed. Paris; 2003. p. 115-6.
- [11] Berrébi A. Phénylcétonurie. *Maladies rares et grossesse de A à Z.* Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris; 2008. p. 484-7.
- [12] Abadie V. Phénylcétonurie: le défi de la deuxième génération. *Pédiatrie pratique.* 2000;114:1-2.
- [13] Courpotin C, Ferré P, Girardet JP, Le Bars MA. Phénylcétonurie. *Alimentation de l'enfant malade.* Flammarion Médecine-Science ed. Paris; 1982. p. 122-41.
- [14] Roussey M. Dépistage néonatal: aujourd'hui et demain. *Pédiatrie pratique.* 2011;230:1-4.
- [15] Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier De Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pédiatr.* 2005;12:594-601.

- [16] Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 2002;360:55-7.
- [17] Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 2002;347:2122-32.
- [18] Hoeks MP, den Heijer M, Janssen MC. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med*. 2009;67:2-7.
- [19] ACOG Committee Opinion No. 449: Maternal phenylketonuria. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1432-3.
- [20] Abadie V. Phénylcétonurie maternelle et reproduction: comment ne pas perdre les bénéfices du dépistage. *Les dossiers de l'obstétrique*. 2002;310:25-9.
- [21] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med*. 1980;303:1202-8.
- [22] Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics*. 2003;112:1523-9.
- [23] Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr*. 2004;163:540-6.
- [24] Lejeune V. Les fausses couches spontanées précoces répétées. Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. 2005;tome XXIX.
- [25] Waisbren SE, Shiloh S, St James P, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: prevention of unplanned pregnancies. *Am J Public Health*. 1991;81:299-304.
- [26] Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:374-82.
- [27] Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:700-5.
- [28] Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab*. 2010;99:68-74.
- [29] Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med*. 2002;4:84-9.
- [30] HAS. Phénylcétonurie: Liste des actes et prestations - Affection de longue durée. 2010.[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald\\_17\\_lap\\_pcu\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_lap_pcu_web.pdf), 4 mars 2013

- [31] Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Strom C, Kuliev A. Preimplantation testing for phenylketonuria. *Fertil Steril*. 2001;76:346-9.
- [32] Maritz C, Chan, H., Ellerton, C. Dietary management of maternal phenylketonuria. A practical guide.
- [33] Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003;112:1534-6.
- [34] Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:993-9.
- [35] Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 376:1417-27.
- [36] Koch R. Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics*. 2008;122:1367-8.
- [37] Fisch RO, Stassart JP. Normal infant by a gestational carrier for a phenylketonuria mother: alternative therapy. *Mol Genet Metab*. 2004;82:83-6.
- [38] Nadif S. Equilibre métabolique des grossesses de femmes phénylcétonuriques et son retentissement sur le devenir des enfants à court et moyen terme. Lille: Université du Droit et de la Santé; 2010.
- [39] Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. *J Pediatr Nurs*. 2007;22:129-38.
- [40] Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 - INSERM. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_naissances\\_en\\_2010\\_et\\_leur\\_evolution\\_depuis\\_2003.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf), 4 mars 2013
- [41] MINISTERE. Article 13 de la loi 94-654 du 29 juillet 1994. <http://www.legifrance.gouv.fr/>, 4 mars 2013
- [42] Baumann C, Aujard, Y. Le conseil génétique. *La revue du pédiatre*. 1992;6-7:224-6.
- [43] Abadie V, Depondt E, Bresson JL, Vidailhet M. Recommandations diététiques pour les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie. *Arch Pédiatr*. 2001;8:397-406.
- [44] HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ?. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes\\_enceintes\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf), 4 mars 2013
- [45] Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:521-6.
- [46] Association Les Feux Follets. Phénylcétonurie. <http://www.phenylcetonurie.org/>, 4 mars 2013.
- [47] Assurance maladie. La phénylcétonurie chez les femmes enceintes. <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/suivi-et-orientation-de-la-femme-enceinte/la-phenylcetonurie-chez-les-femmes-enceintes.php>, 4 mars 2013.

[48] Jung SC, Park JW, Oh HJ, Choi JO, Seo KI, Park ES, et al. Protective effect of recombinant adeno-associated virus 2/8-mediated gene therapy from the maternal hyperphenylalaninemia in offsprings of a mouse model of phenylketonuria. J Korean Med Sci. 2008;23:877-83.

[49] HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_des\\_femmes\\_enceintes\\_-\\_type\\_de\\_suivi\\_recommande.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_type_de_suivi_recommande.pdf), 4 mars 2013



**ANNEXE I : Critères pour un programme de dépistage  
systématique**

**( d'après J.M.G Wilson et G. Junger) [5]**

1. La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement.
4. La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase de la phase clinique.
5. Il existe une épreuve ou un examen de dépistage efficace.
6. L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
7. Bien connaître l'histoire naturelle de la maladie, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Les choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

## **ANNEXE II : Lettre envoyée aux patientes**

Le 18 Juillet 2012 à Caen,

Madame,

Je suis étudiante sage-femme à Caen et mon mémoire de fin d'étude porte sur « phénylcétonurie et grossesse ».

Je me suis intéressée à la phénylcétonurie lorsque je me suis occupée d'une petite fille durant mon stage en néonatalogie qui était hospitalisée pour des examens complémentaires suite au résultat du Guthrie. J'ai alors fait des recherches sur cette maladie et ai découvert le suivi rapproché nécessaire lors des grossesses.

Me rendant compte que le suivi de ces grossesses n'était pas bien connu parmi le personnel soignant de maternité, et n'ayant pas trouvé d'étude s'intéressant au ressenti des futures mamans, j'ai alors eu l'idée d'étudier à la fois la prise en charge et le vécu de la grossesse pour les mamans phénylcétonuriques.

C'est pourquoi j'ai besoin de vous. Je vous contacte par l'intermédiaire de Mme [*nom de la diététicienne*] afin de vous solliciter pour participer à mon étude qui s'effectuera en deux temps : l'étude de votre dossier médical et un entretien avec vous. En effet, j'aimerais réussir à analyser à la fois la prise en charge médicale, mais aussi le vécu de votre grossesse d'où l'intérêt que nous nous entretenions ensemble (en face à face ou, si cela n'est pas possible, par téléphone). Comme vous le savez, vous n'êtes pas nombreuses ce qui rend la participation de chacune d'entre vous encore plus importante.

Si vous acceptez de participer, merci soit de le faire savoir à Mme [*nom de la diététicienne*] qui me transmettra ensuite vos coordonnées, soit de me transmettre vous-même votre nom et vos coordonnées selon le moyen que vous préférez (courrier, mail, ou téléphone). Me donner votre accord signifiera alors que vous acceptez que j'aie accès au dossier de suivi métabolique de votre grossesse, à votre dossier obstétrical et que vous voulez bien m'accorder un entretien qui se déroulera courant octobre. Merci en même temps de me faire savoir où vous avez accouché afin que je sache à quelle maternité je dois m'adresser.

Je vous remercie de votre attention et vous prie d'agrée, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Aurore Chopin

## **ANNEXE III : Fiche de recueil de données**

Initiales et date de naissance :

Date et lieu de l'accouchement :

### **Données médicales générales :**

Gestité :

Parité :

IMC :

Antécédents obstétricaux:

Antécédents médicaux et gynécologiques particuliers :

### **Histoire de la maladie maternelle:**

Age au moment de la découverte :

Circonstance de diagnostic:

Type de phénylcétonurie:

Taux au moment du dépistage :

Type de substituts pris pendant l'enfance :

Allaitement maternel :

Traitement autre que le régime :

Age de l'arrêt/du relâchement du régime :

Arrêt ou non de prise de mélanges d'acides aminés :

### **Période pré-conceptionnelle :**

Date de la première consultation pré-conceptionnelle :

Effectuée par :

Suivi métabolique effectué par :

Type de contraception :

Date de reprise du régime :

Si arrêt, date de la reprise de substituts protidiques:

Valeurs de départ des taux de Phe :

Délai avant équilibre des taux de Phe:

Conseil génétique :

Date de l'arrêt de la contraception :

## **Grossesse :**

Date du début de la grossesse :

Age de la patiente :

Suivi obstétrical effectué par :

Fréquence du suivi obstétrical:

Fréquence du suivi métabolique :

Fréquence des prélèvements :

Fréquence des bilans nutritionnels:

### **Côté maternel :**

Présence de nausées/vomissements au 1<sup>er</sup> trimestre:

Equilibre des taux et taux moyen de Phe pour chaque trimestre :

Dépassement(s) du taux conseillé (5mg/dl) (si oui, terme) :

Taux moyen de Phe durant toute la grossesse :

Supplémentations (vitamines, acides foliques..) :

Prise de poids durant la grossesse :

Complications obstétricales :

Hospitalisation(s) (terme/motif/durée) :

### **Côté fœtal :**

Nombre d'échographie :

Echographie référente :

Croissance fœtale:

Malformation détectée en anténatal:

## **Accouchement :**

Terme :

Mise en route spontanée / Déclenchement (motif) :

Accouchement voie basse / césarienne :

Analgésie :

## **Enfant :**

Sexe : Poids :

Mensurations (taille et PC) :

Score d'Apgar :

Guthrie date/ recontrôle :

## **Post-partum :**

Allaitement maternel:

Contraception :

Suivi par :

Dosage Phe :

Arrêt du régime :

Poursuite du suivi  
métabolique :

Poursuite de la prise d'acides  
aminés :

## **ANNEXE IV : Grille d'entretien**

1) Que saviez-vous à l'adolescence à propos du retentissement de votre maladie sur une grossesse, et de la solution pour y contrer? Que ressentiez-vous par rapport à cela?

- Moment de l'information du parcours nécessaire
- Brochure d'information faite par l'AFDPHE
- Nécessité de programmer la grossesse
- Contraception : âge, type
- Rapports à risque

### **POUR CHAQUE GROSSESSE :**

2) Pouvez-vous me parler de votre parcours avant la grossesse ?

- Moment de la naissance du désir d'enfant
- Temps attendu pour le concrétiser
- Reprise du régime
- Difficultés de compliance concernant les substituts protéiques

3) Comment s'est passé cette grossesse ?

- Moments de découragement
- Altération de la vie sociale
- Place du futur papa
- Observance concernant les substituts protéiques
- Anxiété
- Fatigue, manque d'énergie
- Relâchement progressif du régime, conséquences

4) Vous-êtes vous sentie bien entourée par le personnel médical ?

5) Avez-vous rencontré des sages-femmes au cours de votre grossesse ?

- Entretien prénatal

6) Pouvez-vous me parler de l'après-accouchement ?

- Sensation de soulagement
- Reprise d'une alimentation normale
- Arrêt des substituts protidiques/ continuité en vue d'une future grossesse
- Test de Guthrie du nouveau-né
- Choix de l'allaitement maternel

### **SI DEUX GROSSESSES :**

7) Avez-vous ressenti des différences entre vos deux grossesses ?

- Rapport à la nourriture avec l'ainé
- Compréhension de l'ainé

### **POUR TOUTES :**

8) Enfin, comment qualifierez-vous le vécu de votre (vos) grossesse(s) ?

- Femme malade/ Femme enceinte

9) Envisagez-vous d'autres grossesses ?

## **ANNEXE V : Histoires de vie des patientes incluses dans l'étude**

### **Mme JS :**

Mme JS est atteinte de PCU typique et a arrêté son régime à 13 ans. Elle a 22 ans lorsqu'elle décide avec son mari d'avoir un enfant. Elle effectue sa consultation pré-conceptionnelle avec un pédiatre en septembre 2003. Le régime et la prise de mélanges d'acides aminés ont été débutés le 20 Janvier 2004. Les taux de Phe ont mis deux semaines avant de s'équilibrer et la contraception a été arrêtée début Mars. Un mois après, Mme JS est enceinte. Elle fait suivre sa grossesse par une sage-femme et a un suivi métabolique correct. Elle effectue sept échographies et une amniocentèse car le résultat des marqueurs sériques maternels la placent dans une population à haut risque de trisomie 21, le caryotype revient normal. Elle est hospitalisée une semaine à 7 mois de grossesse pour une menace d'accouchement prématurée. Elle est déclenchée pour terme dépassé à 41 SA et accouche voie basse d'un garçon de 3160g, apgar 10 qui va avoir un allaitement artificiel. En post-partum, Mme JS a arrêté le régime, les substituts d'acides aminés et son suivi métabolique.

Mme JS consulte de nouveau en Juin 2008 car elle souhaite une nouvelle grossesse, elle reprend le régime durant 5 mois et décide d'arrêter ce projet pour raisons personnelles.

Par la suite, Mme JS arrête sa contraception en Août 2009 et ne consulte son pédiatre qu'en octobre pour sa mise au régime, elle dit avoir « fais à peu près » le régime avant. Ses taux de Phe sont équilibrés. Sa grossesse débute le 3 Avril 2010, elle est bien suivie et marquée par 3 échographies normales. Elle accouche à 38SA + 5 jours après une mise en route spontanée d'une fille de 3260g bien portante. Elle arrête alors son régime et n'a pas eu de suivi métabolique depuis.

### **Mme OV :**

Mme OV est atteinte de PCU typique et a arrêté son régime à 6 ans. A 29 ans, à la fin de l'année 2009, elle effectue une consultation pré-conceptionnelle avec un pédiatre. Elle reprend des substituts protidiques dès le 1<sup>er</sup> Décembre 2009 puis le régime un mois plus tard. L'équilibre des taux de Phe a été effectif au bout de 40 jours et la contraception a été arrêtée 70 jours après, le 20 Avril 2010. Sa date de début de

grossesse est du 10/12/10, elle se fait suivre par un obstétricien et reçoit une supplémentation préventive d'acide folique. Une étude génétique de son conjoint a révélé qu'il n'était pas porteur de mutations responsables de PCU. Ses phénylalaninémies du premier trimestre sont globalement trop élevées avec un taux moyen de 6,5mg/dl, mais l'équilibre est satisfaisant lors des deux autres trimestres. L'accouchement a eu lieu à 40 SA et 4 jours. Mme OV a ensuite arrêté son régime et n'a pas eu de suivi métabolique depuis. Nous manquons de précisions sur cette grossesse car la patiente n'a pas répondu à notre demande d'entretien. Nous avons remarqué de nombreux changements d'adresse dans son dossier donc nous pouvons supposer qu'elle a rechangé d'adresse depuis et n'a donc pas reçu notre lettre.

### Mme PC :

Mme PC est atteinte de PCU typique et a arrêté son régime à l'âge de 5 ans.

Elle et son mari vont à une consultation génétique en 2003 car ils avaient besoin de renseignements sur la transmission de la PCU. Ils débutent la prise en charge pour avoir un enfant lorsque Mme PC a 26 ans, en 2005. Le suivi est effectué uniquement par une diététicienne. Les substituts protéiques sont repris en Janvier 2005 et le régime strict sans Phe un mois plus tard. Les taux de Phe ont été équilibrés directement, la contraception a ainsi pu être arrêtée le 21 Mars. La grossesse débute deux mois plus tard et se déroule sans complications hormis quelques dépassements de taux de Phe au premier trimestre. Une surveillance échographique rapprochée (5 échographies) a eu lieu ne révélant aucunes anomalies échographiquement décelables. Mme PC a accouché à 38 SA et 3 jours d'un garçon de 3195g bien portant qu'elle a allaité durant 3 mois. Pour cela, on lui avait conseillé de maintenir modérément le régime sans Phe. A l'arrêt de l'allaitement, elle a repris son alimentation normale et arrêté les substituts protidiques.

Deux ans et demi plus tard, en décembre 2008, Mme PC consulte de nouveau sa diététicienne afin d'organiser son deuxième projet d'enfant. Elle débute son régime juste après les fêtes, ses taux mettent 24 jours à s'équilibrer et elle arrête sa contraception le 24 Février 2009. Sa date de débute de grossesse est le 7 Mai de la même année. Mme PC nous confie être consciente de la chance qu'elle a eu d'être enceinte très rapidement les deux fois. Cette deuxième grossesse a été pour elle plus empreinte à l'anxiété dès qu'elle a appris que son enfant était une fille car elle craignait



plus pour elle qu'elle soit atteinte de PCU, ce qui l'obligerait aussi à reprendre le régime pour ses grossesses. Toutefois, la grossesse s'est déroulée sans complications, sans dépassements de taux de Phe et a abouti à la naissance d'une fille de 2820g bien portante qui a été allaitée elle aussi durant 3 mois. Cependant, Mme PC a cette fois-ci arrêté son régime le jour même de son accouchement.

Depuis, elle continue son suivi métabolique et sa surveillance de ses phénylalaninémies annuellement. Elle ne désire pas avoir un autre enfant.

### Mme DD :

Mme DD est atteinte de PCU typique et a arrêté le régime sans Phe à 5 ans. Elle consulte à l'âge de 28 ans la pédiatre qui l'avait suivie durant l'enfance, elle va alors l'orienter vers une équipe spécialiste des adultes PCU. Le régime est repris en Février 2011, l'équilibre des taux de Phe n'étant effectif que deux mois plus tard. La contraception est alors arrêtée le 8 Mai et le début de la grossesse est daté du 30 Octobre. La grossesse se déroule sans complications hormis quelques dépassements de taux de Phe (supérieurs à la normale) au premier trimestre. Un garçon de 3580g naît par voie basse au terme de 39 SA et 5 jours, il est bien portant et est nourri par du lait artificiel.

Mme DD nous a confié avoir besoin de temps avant de reprendre un nouveau régime dans le but d'assouvir son deuxième désir d'enfant. En attendant, elle a totalement arrêté le régime et les substituts protéiques, et elle a l'intention de surveiller ses phénylalaninémies bi-annuellement.

### Mme RA :

Mme RA est atteinte de PCU typique et a arrêté son régime à 5 ans. Elle a effectué une consultation pré-conceptionnelle le 11 Avril 2012 et a commencé son régime pauvre en Phe le lendemain. Avec son conjoint, ils ont effectués une recherche de mutation du gène de la PAH et n'avaient pas le résultat au moment de notre entretien. Elle a arrêté sa contraception le 24 Septembre 2012.

### Mme CI :

Mme CI est atteinte de PCU typique. A l'âge de 24 ans, elle met en place une première prise en charge pour avoir un enfant qui a été correctement menée :

consultation pré-conceptionnelle, régime bien suivi, taux de Phe dans les limites recommandées. Seulement, aucune grossesse n'a été obtenue après 16 mois de régime strict. Découragée, Mme CI arrête son régime et remet à plus tard son projet de grossesse. C'est à partir de ce moment que son suivi ne sera plus régulier.

Dans ce contexte, elle débute une première grossesse deux ans plus tard en n'ayant pas suivi de régime. Le régime est débuté au cours du deuxième mois de grossesse mais l'équilibre n'a jamais été satisfaisant. Une petite fille naît à terme mais présente un retard mental, elle est suivie aux papillons blancs.

Trois ans plus tard, Mme CI débute une seconde grossesse sous contraception. Elle reprend son régime dès la découverte de sa grossesse mais il est de nouveau mal suivi. Un garçon naît à terme, il pèse 2980g à la naissance et présente un retard mental sévère (il ne parlait pas à l'âge de 5 ans).

Trois ans encore plus tard, Mme CI a alors 33 ans et elle effectue cette fois-ci une consultation pré-conceptionnelle dans le but de débiter une troisième grossesse. Elle commence le régime mais débute une grossesse avant que les taux soient bien équilibrés, alors qu'elle était encore sous contraception. De plus, il y a eu de nombreux dépassements de taux de Phe, Mme CI refusant une hospitalisation pour essayer de les équilibrer. Une fille naît à terme, aucune précision n'a été retrouvée dans le dossier de sa mère.

Actuellement, Mme CI poursuit son suivi métabolique dans le but de perdre du poids car elle est en obésité. Elle a refusé notre entretien car elle a confié à la diététicienne qu'elle ne voulait plus entendre parler de sa maladie.

### Mme ZV :

Mme ZV est atteinte d'HPMP. Elle rêvait d'une famille nombreuse mais elle ne consulte pour son désir d'enfant qu'à 34 ans (elle va être suivie par un pédiatre). Elle débute le régime strict sans Phe 4 mois plus tard, en même temps qu'elle arrête sa contraception, après avoir repris les substituts protéiques progressivement. L'équilibre de ses taux de Phe est instantané. Au bout d'un mois, Mme ZV est enceinte. La grossesse fait l'objet de dépassements de taux de Phe au premier trimestre et durant le dernier mois de grossesse. Une prééclampsie est découverte en début du travail à 39 SA et 3 jours, et une césarienne en urgence est effectuée. Un garçon de 3250g naît avec une luxation congénitale des hanches traitées par siège de Becker. Il a reçu un allaitement maternel durant 4 mois et demi et est bien portant actuellement.

Mme ZV consulte de nouveau un an plus tard pour recommencer un régime (qu'elle avait totalement arrêté le jour de l'accouchement de son aîné). Elle est alors suivie par une équipe pour adultes PCU ce qu'elle apprécie énormément. En effet, lors de sa première grossesse elle se sentait trop maternée par le pédiatre. Ses taux de Phe sont cette fois-ci mieux équilibrés avec tout de même quelques dépassements au premier trimestre. Elle accouche par voie basse à 40 SA et 5 jours d'un garçon de 4150g bien portant. Son régime a été plus élargi à la fin de sa deuxième grossesse qu'à sa première. A posteriori, on se rend compte que c'est le fœtus qui devait hydroxyler plus de Phe du fait de son poids.

Mme ZV allaite aussi son deuxième enfant durant 4 mois et arrête le régime de nouveau le jour même de l'accouchement. Elle aimerait avoir un autre enfant mais se sent encore fatiguée de sa dernière grossesse un an et demi après. De plus, Mme ZV a maintenant presque 39 ans donc elle est consciente que ça risque d'être trop juste à cause du délai de prise en charge.

### Mme PL :

Mme PL est atteinte de PCU typique et a arrêté son régime à l'âge de 9 ans. Elle effectue à 27 ans une consultation pré-conceptionnelle avec son pédiatre puis reprend le régime. Ses phénylalaninémies mettent 2 mois et demi à être équilibrées. La grossesse débute 6 mois après le début du régime et de nombreux dépassements de taux de Phe sont observés au premier trimestre. Mme PL accouche alors à 38 SA.

A 32 ans, Mme PL désire un deuxième enfant et effectue de nouveau les mêmes démarches. Cette fois-ci, ses phénylalaninémies ne mettent que 12 jours avant de s'équilibrer et il n'y a que trois dépassements de taux sur toute la grossesse. De plus, la grossesse est débutée beaucoup plus rapidement, à peine 3 mois après la reprise du régime, et elle se déroule sans complications.


A 38 ans, Mme PL effectue une nouvelle consultation pré-conceptionnelle en vue d'une troisième grossesse. Une fois le régime repris, les phénylalaninémies s'équilibrent rapidement comme la fois précédente. Une grossesse débute et tous les taux de Phe restent toujours dans la limite commandée, mais Mme PL fait une FCS.

Mme PL n'a pas répondu à notre demande d'entretien, elle n'avait pas non plus donné de nouvelle à l'équipe qui s'occupait d'elle donc nous supposons qu'elle présente des difficultés à accepter sa FCS d'il y a deux ans et qu'elle ne souhaite plus parler de ses grossesses.

# ANNEXE VI : Brochure de l'AFDPHE

**VOUS AVEZ ÉTÉ TRAITÉE POUR UNE PHÉNYLCÉTONURIE  
VOUS DÉSIREZ AVOIR UN BÉBÉ ?**

**Grossesse  
et Phénylcétonurie**



**L'Assurance Maladie**  
sécurité sociale

Association Française  
pour le Dépistage  
et la Prévention  
des Handicaps de l'Enfant

*Madame, Mademoiselle,*

*Vous êtes traitée depuis votre petite enfance pour une phénylcétonurie. Vous désirez avoir un bébé maintenant ou dans quelques années. Il est important que vous soyez informée des conséquences éventuelles de votre maladie sur votre enfant et que vous puissiez prendre les mesures préventives indispensables.*

*Cette brochure a pour objet de vous rappeler certains éléments dont vous avez sans doute déjà eu connaissance afin que vous puissiez envisager sereinement votre grossesse. Les informations qui y sont apportées ne peuvent suffire à prendre en charge votre régime toute seule. Vous devez être suivie par un médecin spécialiste de la PCU.*

*Les équipes médicales responsables du dépistage et du traitement de la phénylcétonurie sont à votre disposition pour répondre à vos questions. N'hésitez pas à les contacter.*

*Le Président de l'AFDPHE\**

\*L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) est chargée par les pouvoirs publics de mettre en œuvre à la naissance le dépistage de quatre maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, mucopolysaccharidose) et chez les nouveau-nés à risque celui de la drépanocytose. Ces programmes de dépistage sont entièrement financés par l'Assurance Maladie.

## Rappels de quelques notions sur la phénylcétonurie

**La Phénylcétonurie ?**

*La phénylcétonurie (PCU) est une maladie liée à une incapacité partielle ou totale de l'organisme à transformer la phénylalanine en ses produits dérivés.*

*La phénylalanine est présente dans toutes les protéines, qui sont elles-mêmes les constituants principaux des aliments d'origine animale (viande, poisson, œufs, lait...) et en moindre quantité de certains aliments d'origine végétale. Toutes les protéines contiennent environ 5 % de phénylalanine (soit 5 g pour 100 g de protéines).*

*Les protéines que nous mangeons sont digérées et transformées en produits nécessaires au maintien en bon état de notre corps : croissance, renouvellement des tissus et production d'énergie.*

*Chez la personne ayant une phénylcétonurie, la transformation de la phénylalanine, contenue dans les protéines consommées, ne se fait pas ou se fait insuffisamment.*

**que devient la phénylalanine non transformée ?**

*La phénylalanine non utilisée s'accumule dans le sang. Le taux de phénylalanine devient trop élevé. Il en résulte une hyperphénylalaninémie.*

**LES CONSÉQUENCES DE L'ACCUMULATION DE PHÉNYLALANINE ?**

*Chez le nouveau-né phénylcétonurique, la phénylalanine accumulée dans le sang agit comme un poison qui altère progressivement la formation de son cerveau après la naissance, et donc le développement de son intelligence.*

*Chez le grand enfant et l'adulte PCU, une fois le cerveau formé, l'excès de phénylalanine dans le sang est mieux toléré. Néanmoins, au delà d'un certain seuil, il peut perturber les performances intellectuelles.*

**comment empêcher la phénylalanine de s'accumuler ?**

*Il n'existe pas de médicament permettant de normaliser la transformation de la phénylalanine.*

*Pour éviter que la phénylalanine s'élève dans le sang, la seule solution est d'en "manger" moins.*

*Pour cette raison, vous avez été mise à un régime alimentaire pauvre en phénylalanine, dès les premières semaines de votre vie. Ce régime a été par la suite poursuivi pendant toute la période principale de votre croissance. Il a permis de faire baisser vos taux de phénylalanine et de vous assurer un développement cérébral normal.*

*Aujourd'hui, comme toute jeune femme, vous désirez avoir des enfants. Cela est tout à fait possible. Mais à une condition : bien prendre conscience des informations données ci-après et des obligations qui en découlent pour une grossesse.*



## La grossesse chez la femme phénylcétonurique

### QUELS SONT LES EFFETS DE L'EXCÈS DE PHÉNYLALANINE DANS LE SANG DE LA FEMME ENCEINTE POUR L'ENFANT QUELLE PORTE ?

La **phénylalanine** est un puissant toxique pour la formation du fœtus, c'est-à-dire du bébé pendant sa formation dans le ventre de sa mère. Et cela dès le début de la grossesse.

Le bébé est nourri par le sang de sa mère. Si la phénylalanine est trop élevée pendant la grossesse, cela va gêner la bonne formation du cœur, du cerveau du bébé ainsi que sa croissance en poids et en taille.

La femme phénylcétonurique enceinte sans régime a donc un grand risque de donner naissance à un bébé malformé, trop petit ou dont l'intelligence ne se développera pas normalement.



5

### PEUT-ON FAIRE QUELQUE CHOSE POUR QUE MON BÉBÉ SE DÉVELOPPE BIEN ?

Oui, fort heureusement. Si, dès la conception, les taux sanguins de phénylalanine de la future maman sont bien équilibrés, en dessous de 5 mg pour 100 ml de sang (ou 300 umoles/l), le bébé est dans les meilleures conditions pour se développer normalement.



### QUE DOIS-JE FAIRE ?

Dès que vous désirez débiter une grossesse, il faut vous remettre à un régime pauvre en phénylalanine comme quand vous étiez enfant.

Il faut faire baisser efficacement et de façon stable vos taux de phénylalanine. Et cela, avant même de concevoir un enfant et pendant toute la durée de la grossesse.

Il faut donc que votre grossesse soit bien préparée et programmée.

Pour éviter une grossesse non désirée ou non préparée, une contraception efficace est indispensable dès l'adolescence. N'hésitez pas à en parler avec votre médecin habituel.



6

## L'alimentation avant et pendant la grossesse

### QUI PEUT M'AIDER ET ME DIRE COMMENT FAIRE ?

Votre grossesse va nécessiter la collaboration d'une équipe médicale qui a l'habitude de la prise en charge des femmes phénylcétonuriques enceintes : gynéco-obstétricien, pédiatre, diététicienne...

Si vous ne connaissez plus le médecin qui vous suivait quand vous étiez enfant ou si vous avez déménagé, vous pouvez prendre contact avec le secrétariat de l'AFDPHE (coordonnées en fin de brochure).

Il vous communiquera les coordonnées du Président de l'Association Régionale, responsable du dépistage de la PCU dans votre région. Celui-ci pourra vous indiquer le médecin spécialiste à consulter pour organiser la prise en charge de votre future grossesse. Votre médecin traitant peut également vous aider à prendre rendez-vous avec l'équipe spécialisée. Vous pouvez d'ores-et-déjà en parler avec lui.

Prenez contact avec cette équipe dès que vous avez le projet d'avoir un enfant. Vous serez reçue seule, ou mieux avec votre conjoint. L'ensemble du problème vous sera expliqué en fonction de votre cas particulier.



7

### COMMENT LES CHOSSES SE DÉROULENT-ELLES EN PRATIQUE ?

La première étape consiste à consulter le pédiatre et la diététicienne connaissant bien le problème de la phénylcétonurie.

Ils étudieront avec vous le dossier médical de votre enfance et vos taux actuels de phénylalanine.

Ils vous expliqueront à nouveau les principes du régime pauvre en phénylalanine qui permettra de faire baisser vos taux sanguins de phénylalanine. Si les détails de ce régime varient d'une femme à l'autre, les principes restent toujours les mêmes.



Plusieurs consultations seront nécessaires pour organiser votre régime.

Avant de mettre en route votre grossesse, il est impératif de faire baisser de façon stable vos taux de phénylalanine pendant quelques semaines.

Les taux doivent être équilibrés entre 2 et 5 mg pour 100 ml de sang (ou entre 120 et 300 umoles/l), avant la conception et pendant toute la durée de votre grossesse.

8

## QUELS ALIMENTS PUIS-JE MANGER ?

Certains aliments sont interdits, mais ils peuvent être remplacés par des aliments diététiques spécifiquement conçus pour contenir très peu de phénylalanine. D'autres sont autorisés librement ou autorisés en quantité contrôlée. Pour éviter des carences, des nutriments de substitution doivent être apportés.

### Il faut distinguer 3 types d'aliments :



**Les aliments interdits.** Vous devez les exclure complètement de votre alimentation.

Il s'agit de tous les produits d'origine animale (viande, poisson, œuf, charcuterie, lait, fromage, yaourt...), des aliments à base de céréales (pain, gâteaux, semoule, pâtes, tartes...) et de certains légumes secs.



**Les aliments librement autorisés.**

Vous pouvez en manger autant que vous voudrez, selon votre appétit et votre poids.

Il s'agit des sucres et des graisses (sucre, miel, confiture, jus de fruits, huile, beurre, margarine...).



**Les aliments autorisés en quantité contrôlée.**

Pour ces aliments, vous devez estimer avec précision les quantités absorbées.

Vous apprendrez, avec la diététicienne, comment peser et évaluer la quantité de phénylalanine contenue dans les aliments que vous préférez manger.

Il s'agit des féculents, des légumes et des fruits.

1

10

## En savoir plus sur le régime

Des **produits diététiques hypoprotidiques** sont disponibles (pain, biscuits, pâtes, riz, semoule, soupe, chips, farine, substituts du lait, substituts d'œufs...). Spécialement fabriqués, ils contiennent très peu ou pas de phénylalanine. Vous pourrez en manger à volonté, selon votre appétit et votre prise de poids.

Des **éléments nutritifs essentiels** dont ce régime vous prive doivent compléter votre alimentation afin que votre futur bébé et vous-même ne soyez pas carencés. Ils vous seront apportés sous forme d'une poudre spéciale à diluer dans l'eau ou dans un jus de fruit. La quantité à prendre quotidiennement vous sera précisée par la diététicienne. Rassurez-vous, la saveur de ces mélanges protéiques et vitaminiques sans phénylalanine (dit 'substituts') a été beaucoup améliorée.

Les produits "light" ou allégés vous sont absolument interdits à cause de la présence d'aspartam qui contient de la phénylalanine.



## SERAI-JE CAPABLE DE REPRENDRE UN RÉGIME ?

La réussite de ce régime nécessite que vous soyez motivée et que vous ayez une relation de confiance avec les médecins et la diététicienne qui vous suivent. Avant vous, beaucoup de jeunes femmes ont fait cet effort, sans grande difficulté.

Vous remettre au régime, programmer votre grossesse, la faire suivre attentivement vont vous permettre de donner naissance à un enfant qui n'aura pas subi les conséquences de votre phénylcétonurie.

### LES PRODUITS DIÉTÉTIQUES ME COÛTERONT-ILS CHÈRS ?

**Non.** Si vous avez une couverture sociale en cours de validité, tous les produits spéciaux de votre régime vous seront fournis **gratuitement** par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (PCH) et livrés près de votre domicile.

Pour les consultations médicales et les examens, une prise en charge à 100 % vous sera proposée dès la reprise de votre régime. Elle est en outre accordée dès que vous débuterez une grossesse, comme pour toutes les femmes enceintes ayant la Sécurité sociale.

Si vous n'avez pas de couverture sociale, votre situation sera discutée avec une assistante sociale qui trouvera la solution adaptée à votre cas. L'équipe spécialisée de votre région est là pour vous aider.

11

12

## COMMENT SAVOIR SI MON RÉGIME EST BIEN ÉQUILIBRÉ ?

Vos taux sanguins de phénylalanine seront régulièrement vérifiés.



Vous apprendrez à vous faire des micro-prélèvements de sang au bout du doigt, à l'aide d'un stylo autopiqueur. Le sang déposé sur le papier buvard sera envoyé au laboratoire spécialisé de votre région pour doser la phénylalanine.

Ces micro-prélèvements seront à faire une à deux fois par semaine.

En fonction du taux de phénylalanine dont le résultat vous sera transmis par courrier ou par téléphone, votre régime sera modifié ou non.

## A QUEL RYTHME DEVAIS-JE ALLER EN CONSULTATION ?

Le rythme des consultations dépend de chaque cas. En général, vous verrez, une fois par mois, la diététicienne et le médecin qui suivent votre régime et votre grossesse. Mais, des contacts téléphoniques supplémentaires sont souvent utiles.

Votre grossesse sera également surveillée une fois par mois par un obstétricien et (ou) une sage-femme, comme pour toutes les femmes. Si y a problèmes particuliers, trois échographies vous seront proposées.



## Pourrai-je allaiter mon enfant ?

Oui. Comme votre bébé a toutes les chances de ne pas avoir une phénylcétonurie, ses capacités à transformer la phénylalanine seront suffisantes pour bien tolérer votre lait, même s'il est un peu plus riche en phénylalanine que celui d'une autre femme.

Votre bébé n'aura pas lui besoin d'avoir un régime.

## Que faire si je suis enceinte sans l'avoir prévu ?

Il faut aller voir le plus rapidement possible votre médecin afin qu'il vous adresse à l'équipe compétente.

Les risques encourus pour votre bébé seront évalués en fonction du terme de votre grossesse et de vos taux de phénylalanine. Selon la situation, vous déciderez alors avec les médecins de la meilleure conduite à tenir ; il pourra paraître préférable d'interrompre votre grossesse et de mieux préparer la suivante, en reprenant à temps un régime pauvre en phénylalanine.

**POUR ÉVITER CETTE SITUATION DRAMATIQUE, IL FAUT AVOIR UNE CONTRACEPTION RIGoureuse ET EFFICACE TANT QUE VOUS N'ÊTES PAS PRÊTE À BIEN PRÉPARER VOTRE GROSSESSE**

## La phénylcétonurie, une maladie génétique

### LA PHÉNYLCÉTONURIE EST-ELLE UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE ?

Oui. La phénylcétonurie est une maladie génétique récessive autosomique. Elle ne se manifeste que chez un enfant ayant reçu le gène altéré, dit aussi muté (c'est-à-dire porteur d'une anomalie, d'une erreur) en deux exemplaires. L'un des exemplaires vient de sa mère et l'autre de son père. En effet, ses parents sont porteurs du gène muté en un seul exemplaire ; ils sont dits "hétérozygotes" et n'ont pas de manifestations de la maladie.

### MON ENFANT SERA-T-IL PHÉNYLCÉTONURIQUE ?

Non, dans la majorité des cas. Bien que vous transmettiez obligatoirement l'un de vos deux gènes altérés à votre enfant, la probabilité qu'il soit atteint est faible.

**Tout dépend si votre conjoint est lui-même porteur d'un gène altéré\*.** Vous pouvez rencontrer un médecin généticien pour qu'il vous ré-explique votre situation sur le plan génétique.

De toute façon, votre bébé aura un dépistage après sa naissance comme tous les autres enfants. Au cas où cela serait utile, il pourra bénéficier d'un régime pauvre en phénylalanine pendant son enfance comme vous lorsque vous étiez jeune. Ce régime lui assurera un développement normal.

\* Si le futur père n'a pas le gène altéré, l'enfant ne peut avoir une phénylcétonurie car son père lui transmet un gène normal. Il sera hétérozygote comme ses grands parents maternels. C'est la situation la plus fréquente.

\* Si le futur père est hétérozygote, il peut transmettre soit le gène altéré soit le gène normal et l'enfant aura une phénylcétonurie ou sera hétérozygote. Comme statistiquement dans la population générale, une personne sur 66 est hétérozygote votre couple a une probabilité inférieure de 1 % d'avoir un bébé phénylcétonurique.

\* Dans l'hypothèse rarissime où le père a lui-même une phénylcétonurie, l'enfant est également atteint.

## Que faire quand on a une "hyperphé" ?

Certaines personnes ont une "hyperphénylalanémie modérée permanente". Il s'agit d'une forme très modérée de phénylcétonurie. Avec une alimentation normale, les taux de phénylalanine sont inférieurs à 30 mg pour 100 ml de sang (ou 600  $\mu$ moles/l).

Cette hyperphénylalanémie ne justifie qu'une simple surveillance et un régime rigoureux n'est pas utile dans l'enfance.

Quand les jeunes femmes "hyperphé" souhaitent avoir un enfant, il est préférable de contrôler leur régime afin que leur taux de phénylalanine redescende en dessous de 5 mg, ce qui ne demande en règle générale, qu'un régime pauvre en viandes, peu assaisonné.

Actuellement, les femmes arrivées à l'âge adulte ne se souviennent pas toujours que ce déficit a été constaté chez elle à la naissance. Les filles ayant une "hyperphé" sont désormais mieux suivies et cette particularité ne doit pas leur échapper quand elles désirent avoir un enfant.

La femme ayant une hyperphénylalanémie, comme celle ayant une phénylcétonurie, doit rencontrer le médecin spécialiste de la phénylcétonurie. En fonction de ses taux de phénylalanine, celui-ci lui précisera les mesures à prendre avant de débuter une grossesse.



Cette brochure "questions - réponses" est destinée aux jeunes femmes atteintes de PHÉNYLCÉTONURIE

Elle a pour but de leur expliquer à nouveau :

1. Ce qu'est la phénylcétonurie ;
2. Quelles peuvent être les conséquences pour leur futur bébé, de l'absence d'un régime adéquat ;
3. Comment bien s'organiser pour préparer la grossesse, puis la faire prendre en charge ;
4. Comment se faire guider, pour mettre au monde un enfant bien portant.

Les informations apportées par cette brochure ne peuvent suffire à ce que ces jeunes femmes prennent seules en charge leur régime. Elles doivent nécessairement être suivies par un médecin spécialiste de la PCU.

Association Régionale de Dépistage



POUR TOUT AUTRE RENSEIGNEMENT

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant  
38, rue Cauchy - 75015 Paris - T : 01 53 78 12 82  
www.atdphn.fr



**ANNEXE VII : Correspondances entre IMC et prise de poids recommandée durant la grossesse (pour une grossesse unique)**

**[45]**

Valeur de l'IMC avant la grossesse (en kg/m <sup>2</sup> )	Intervalle de prise de poids recommandée (converti de lb en kg)
< 18,5	12,7 à 18,1 kg
Entre 18,5 et 24,9	11,3 à 15,9 kg
Entre 25 et 29,9	6,8 à 11,3 kg
> 30	5 à 9,1 kg



**ANNEXE VIII : Recommandations de l’HAS concernant le type de suivi des grossesses en fonction des situations à risque**

**[49]**

- Suivi A : selon le choix de la femme, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médical, ou gynécologue-obstétricien).
  - Avis A1: l’avis d’un gynécologue-obstétricien et/ou d’un autre spécialiste est conseillé
  - Avis A2: l’avis d’un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L’avis complémentaire d’un autre spécialiste peut également être nécessaire.
  
- Suivi B : le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue-obstétricien.

**RÉSUMÉ :** La phénylcétonurie est une maladie dépistée systématiquement à la naissance en France. Son traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine durant l'enfance. Les femmes atteintes nécessitent une prise en charge particulière lorsqu'elles ont un désir d'enfant. Dans ce mémoire, nous avons fait un état des lieux de cette prise en charge en Normandie en étudiant les dossiers médicaux de ces femmes et en analysant leur vécu de leur(s) grossesse(s). Le suivi de ces grossesses est hétérogène mais doit être rigoureux. Il peut être effectué par une sage-femme (qui doit alors connaître son rôle) en association avec un médecin référent de la phénylcétonurie et une diététicienne.

**MOTS CLÉS :** phénylcétonurie, grossesse, maladie métabolique

**TITRE :** Phénylcétonurie et grossesse

**ABSTRACT:** Phenylketonuria is a disease systematically detected at birth in France. Its treatment consists of a diet without phenylalanine during the childhood. Affected women require a particular coverage when they have a desire of child. In this report, we made a current situation of this coverage in Normandy by studying medical cases of these women and by analyzing their real-life experience of pregnancy(ies). The follow-up of these pregnancies is heterogeneous but must be rigorous. It can be made by a midwife (who has to know her role) in association with a referent doctor of phenylketonuria and a dietician.

**KEYWORDS:** phenylketonuria, pregnancy, metabolic disease

**TITLE:** Phenylketonuria and pregnancy

**AUTEUR :** CHOPIN Aurore

**DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME**

**ECOLE DE SAGES-FEMMES DE CAEN**

**PROMOTION 2009-2013**