



HAL
open science

Dépistage et suivi au long terme, d'une cohorte de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie

Laure Moyrand

► **To cite this version:**

Laure Moyrand. Dépistage et suivi au long terme, d'une cohorte de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01266117

HAL Id: dumas-01266117

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01266117>

Submitted on 2 Feb 2016

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 2015

par

Laure Moyrand

Née le 15 avril 1990 à Dreux (28)

**Dépistage et suivi au long terme, d'une
cohorte de phénylcétonurie et
hyperphénylalaninémie modérée
permanente en Normandie.**

Directeur de thèse : Madame le Professeur Soumeya Bekri
Président du jury : Madame le Professeur Isabelle Dubus
Membres du jury : Madame le Docteur Cécile Dumesnil
Monsieur le Docteur Hervé Maupas

REMERCIEMENTS

Au Professeur Soumeya BEKRI,

Pour être la présidente de cette thèse ainsi que pour votre gentillesse, votre grande disponibilité et votre aide tout au long de mon travail.

Mes plus sincères remerciements.

A tous les membres du jury :

Au Professeur Isabelle DUBUS,

Pour être la directrice de cette thèse ainsi que pour m'avoir suivie dans le choix de mon sujet.

Au Docteur Cecile DUMESNIL,

Pour avoir accepté d'être membre du jury et pour toute l'attention que vous portez à mon travail.

Au Docteur Hervé MAUPAS,

Pour votre sympathie, votre grand professionnalisme, et pour avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse,

Un très grand remerciement à vous tous.

Au Docteur Claire GRAS,

Pour votre amabilité ainsi que pour m'avoir aidée dans mon travail,

Un grand merci.

Aux diététiciens du CHU de Rouen Madame Béatrice GROUT et Pierre BURET,

Pour m'avoir apporté un très grand nombre d'informations indispensables pour mon travail de thèse. Ainsi que pour votre compagnonnage et votre disponibilité.

Je vous suis infiniment reconnaissante.

A Marie-Hélène READ et à tous les contacts de Caen,

Pour votre implication dans l'étude que j'ai menée et pour tout ce que vous m'avez apporté.

Merci.

A Isabelle, secrétaire de Madame le Professeur Soumeya BEKRI,

Pour ta très grande disponibilité et ton accompagnement tout au long de mon travail.

Toute ma reconnaissance.

A toute la famille MAUPAS,

A Mme et Mr Maupas, tout particulièrement pour m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de leur officine pendant mon stage de fin d'études. Pour leur grande gentillesse et pour m'avoir donné ce réel enthousiasme au travail.

A Maxime, pour son dynamisme, sa motivation et sa passion du métier,

Ainsi qu'à toute l'équipe officinale.

Un très grand merci.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir montré la voie de la pharmacie,

Pour leur soutien inégalable, leur joie de vivre et leur amour au quotidien.

A Stéphanie, ma sœur, que j'aime énormément.

A mes grands-parents, je pense à chacun de vous.

A Toto,

Pour être à mes côtés dans les bons, comme dans les moins bons moments,

Pour ton aide et ton soutien dans tous les choix que je prends et dans tous les projets que j'entreprends.

Tout mon amour.

A tous mes amis ;

A mes amis de la profession, mille mercis pour tous les merveilleux moments passés à vos côtés durant ces longues années d'études.

A mes amis d'enfance, un grand merci.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Liste universitaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016 U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET
	Professeur Benoit VEBER
	Professeur Pascal JOLY
	Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (surnombre)	HCN Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie

Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
---------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

Liste des responsables des disciplines pharmaceutiques

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR Médecine générale
---------------------	-----------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
------------------	-----------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

PARTIE I : Introduction et état de l'art	20
<u>Introduction</u>	21
<u>I. Histoire de la découverte</u>	22
<u>II. Aspect biochimique</u>	23
1. <i>Les acides aminés aromatiques</i>	23
1.1. Les apports alimentaires en acides aminés aromatiques	23
1.2. Voies générales	23
1.3. Voies spécifiques	23
2. <i>La phénylalanine</i>	24
2.1. Les origines de la Phe	24
2.2. Métabolisme hépatique de la Phe	25
2.2.1. La voie majeure	25
2.2.1.1. La phénylalanine hydroxylase PAH	25
2.2.1.2. La tétrahydrobioptérine	26
2.2.2. Les voies mineures	27
<u>III. Physiopathologie</u>	30
1. <i>Différents types d'hyperphénylalaninémies.</i>	30
2. <i>Conséquences pour l'organisme du défaut de catabolisme de la Phénylalanine</i>	31
2.1. Due à l'hyperphénylalaninémie : toxicité cérébrale	31
2.2. Due à la carence en Tyrosine	32
2.2.1. La Tyrosine : précurseur des catécholamines	32
2.2.2. La Tyrosine : constituant de la mélanine	33
2.2.3. La Tyrosine : précurseur d'hormones thyroïdiennes	34
2.3. Due à la carence en Tryptophane	34
<u>IV. Epidémiologie</u>	36
1. <i>Au niveau mondial</i>	36
2. <i>En France</i>	36
<u>V. Diagnostic biologique : le dépistage</u>	38
1. <i>Dosage de la phénylalaninémie sur sang séché à la naissance</i>	38
1.1. Description	38
1.2. Réalisation du test	40
1.3. Interprétation	42
2. <i>Dosage des acides aminés</i>	43
2.1. Description	43
2.2. Techniques de dosage et de quantification	44
2.2.1. Spectrométrie de masse en tandem	44
2.2.2. Recommandations Françaises actuelles	45
2.2.3. Technique Fluorimétrique	46
2.2.4. Technique Quantase	46
2.2.5. Chromatographie échangeuse d'ions	46
2.2.6. Organisation territoriale du dépistage	47
3. <i>Test de charge au BH4</i>	48
3.1. Description	48
3.2. Réalisation pratique	48
3.3. Interprétation	50
4. <i>Analyse des ptérines urinaires</i>	51
4.1. Description	51
4.2. Réalisation	52
4.3. Interprétation	52

5.	<i>Analyse spécifique de la dihydroptéridine réductase : DHPR</i>	53
5.1.	Description de la dihydroptéridine réductase	53
5.2.	Diagnostic	53
6.	<i>Analyse moléculaire</i>	55
6.1.	Variations PAH	55
6.2.	Variations affectant la BH4	57
VI.	<u>Tableau clinique</u>	59
1.	<i>Evolution de la pathologie</i>	59
2.	<i>Symptômes chez l'enfant</i>	59
2.1.	<i>Signes cognitifs et psychiatriques</i>	59
2.1.1.	Signes cognitifs	59
2.1.2.	Signes psychiatriques	60
2.2.	<i>Signes physiques</i>	61
2.3.	<i>Troubles liés à la nutrition du patient PCU</i>	61
2.3.1.	Troubles cardiovasculaires	61
2.3.2.	Troubles de la croissance	62
3.	<i>Symptômes chez l'adulte</i>	63
3.1.	<i>Signes cognitifs et psychiatriques</i>	63
3.2.	<i>Signes physiques</i>	64
3.3.	<i>Troubles osseux</i>	64
3.4.	<i>Symptômes divers au long terme</i>	65
VII.	<u>Traitement</u>	66
1.	<i>Prise en charge diététique</i>	66
1.1.	Principe	66
1.2.	Mise en place du régime	67
1.3.	Suppression et réintroduction de la phénylalanine	68
1.4.	Le sevrage des nourrissons atteints de PCU	69
1.5.	Eléments du traitement diététique	70
1.5.1.	Régime hypoprotidique	70
1.5.1.1.	Eléments de base	70
1.5.1.2.	Système de parts de Phe	73
1.5.1.3.	Aliments alternatifs hypoprotidiques	73
1.5.2.	Les mélanges d'acides aminés : formules PCU	74
1.5.3.	Vitamines, minéraux et oligoéléments	77
1.5.4.	Apport énergétique glucido-lipidique	78
1.6.	Elargissement de régime	80
1.7.	Arrêt du régime	81
2.	<i>Thérapeutiques émergentes</i>	83
2.1.	Tétrahydrobioptérine ou BH4	83
2.1.1.	Place de la BH4 en tant que traitement.	83
2.1.2.	Réponse au traitement	84
2.1.2.1.	Critères de réponse	84
2.1.2.2.	Test de l'haleine	84
2.1.2.3.	Réponse au traitement par BH4 au long terme	85
2.1.3.	Instauration du traitement selon le profil du patient	85
2.1.3.1.	Chez le nouveau-né	86
2.1.3.2.	Chez le patient non traité ou après un abandon précoce du régime	86
2.1.4.	Spécialité pharmaceutique : KUVAN®	86
2.1.4.1.	Indications	86
2.1.4.2.	Posologie et modalités d'administration	87
2.2.	Acides aminés neutres	89
2.3.	Le Glycomaclopeptide	90
2.4.	Phénylalanine ammonia lyase : PAL	92
2.5.	Thérapie génique	92
2.6.	Molécules chaperonnes	93

VIII. <u>Suivi des patients PCU</u>	94
1. <i>Biologie</i>	94
1.1. Phénylalaninémie	94
1.1.1. Surveillance de la concentration en Phe sanguine	94
1.1.2. Fluctuations de la concentration en Phe au quotidien	95
1.1.2.1. Fluctuations des sujets sains	95
1.1.2.2. Fluctuations chez le sujet phénylcétonurique	96
1.2. Aminogramme plasmatique	96
1.3. Bilan nutritionnel	97
1.4. Bilan phosphocalcique	98
1.5. Analyse moléculaire	98
2. <i>Imagerie cérébrale</i>	98
3. <i>Evaluation neuropsychologique</i>	99
4. <i>Qualité de vie</i>	100
IX. <u>Grossesse et PCU</u>	101
1. <i>Introduction</i>	101
2. <i>Conséquences cliniques chez le fœtus</i>	101
3. <i>Prise en charge</i>	102
3.1. Normes des concentrations en Phe plasmatique.	102
3.2. Considérations diététiques	103
3.2.1. Besoins énergiques et protéiques	103
3.2.2. Besoins en vitamines et micronutriments	104
3.2.2.1. Acide folique et vitamines B12	104
3.2.2.2. Fer	104
3.2.2.3. Calcium	105
3.2.2.4. Vitamine A	105
3.2.2.5. Oligo-éléments	105
3.3. Surveillance	106
3.4. La période du post-partum et l'allaitement	106
3.5. La saproptérine et autres alternatives pendant la grossesse	107
X. <u>Encadrement de la PCU</u>	108
1. <i>Prise en charge et modalités administratives</i>	108
1.1. <i>Protocole de soins</i>	108
1.2. <i>Prise en charge des produits diététique de la PCU</i>	109
2. <i>Professionnels impliqués</i>	109
3. <i>Associations de patients</i>	110
PARTIE II : Etude	112
I. <u>Description de l'étude</u>	113
1. <i>Objectifs</i>	113
2. <i>Méthode</i>	113
3. <i>Recueil de données</i>	114
II. <u>Résultats</u>	115
1. <i>Données démographiques</i>	115
2. <i>Epidémiologie</i>	116
2.1. Nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population de Haute et Basse Normandie	116
2.2. Nombre de nouveau-nés dépistés rapporté à la population totale Haute et Basse Normandie	119

2.3.	Etude du nombre de nouveau-nés atteints de PCU par département	120
2.3.1.	Répartition du nombre de nouveau-nés atteints de PCU par département de Haute et de Basse-Normandie.	120
2.3.2.	Incidence de la PCU rapportée au nombre de nouveau-nés dépistés	121
2.4.	Analyse de l'incidence globale des PCU en Haute et Basse Normandie	122
2.5.	Evolution du dépistage en Seine-Maritime	125
2.6.	Analyse de la survenue de la PCU en Seine Maritime depuis les années 2000	127
III.	<u>Suivi clinique des patients au CHU de Rouen</u>	129
IV.	<u>Suivi biologique des patients PCU</u>	132
1.	<i>Description de l'étude</i>	132
2.	<i>Résultats</i>	132
2.1.	Résultats obtenus pour les 30 patients atteints de PCU typiques ou atypiques	133
2.2.	Résultats obtenus pour les patients atteints d'HMP	134
3.	<i>Analyse des résultats obtenus :</i>	135
4.	<i>Conclusion</i>	136
ANNEXES		138

ABBREVIATIONS

AA : Acide aminé
AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
AGEPS : Agence Général des Equipements et Produits de Santé.
AGPI-LC : Acides gras polyinsaturés à longue chaîne
AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality
ALA : Acide α -linoléique.
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BH4 ou **THB** : Tétrahydrobioptérine
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BN : Basse-Normandie
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DHA : Acide docosahexaénoïque
DHPR : Dihydroptéridine réductase
DMO : Densité Minérale Osseuse
DXA : Absorption biphosphonique à rayon X
EFP : EmbryoFoetopathie Phénylcétonurique
GMP : Glycomacropéptide
GTP : Guanosine triphosphate
GTPCH : GTP-cyclohydrolase-I
HAS : Haute Autorité de Santé
HMP : Hyperphénylalaninémie modérée permanente
HN : Haute-Normandie
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LA : Acide linoléique
LNA : Large neutral amino acid (grands acides aminés neutres)
MPKUCS : Maternal Phanylketonuria Collaborative Study
MS/MS : Spectrométrie de Masse en tandem.
PAH : Phénylalanine hydroxylase
PCU : Phénylcétonurie
Phe : Phénylalanine
SR : Sepiapterin Réductase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PTP ou PTPS : 6-pyruvoyl tétrahydroptérine synthase
QI : Quotient Intellectuel
SNC : Système nerveux central
T3 : Triiodothyronine
T4 : Tétraiodothyronine ou thyroxine
Trp : Tryptophane
Tyr : Tyrosine

TABLES DES MATIERES

A. Les figures

Figure 1 : Structure de la Phénylalanine.	24
Figure 2 : Structure cristalline tridimensionnelle de la phénylalanine hydroxylase humaine.	26
Figure 3 : Catabolisme de la Phe par la voie majeure et la voie mineure	29
Figure 4 : Biosynthèse des catécholamines.	33
Figure 5 : Métabolisme de la mélatonine, la sérotonine et des nicotinamides à partir du Trp	35
Figure 6 : Recueil de sang sur papier buvard à J3 par prélèvement sanguin au niveau du talon du nouveau-né.	40
Figure 7 : Photo prise au CHU de Rouen d'un papier Whatman n°903 avec prélèvements sanguins.	42
Figure 8 : Etalon d'hydrolysats oxydés, 24 acides aminés (système tampons accélérés).....	47
Figure 9 : Bilan complet de l'analyse des ptérides.	54
Figure 10 : Pourcentage des formes classiques de PCU selon la localisation des variations du gène de la PAH.	56
Figure 11 : Schéma décisionnel des analyses complémentaires à effectuer en fonction des concentrations de Phe au dépistage.	58
Figure 12 : Métabolisme des acides gras n-3 et n-6.	79
Figure 13 : Cartographie représentant les 5 départements de Normandie.	115
Figure 14 : Graphique représentant le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population de Haute et Basse Normandie durant les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012. BN : Basse Normandie. HN : Haute Normandie.	116
Figure 15 : Histogramme représentant le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population totale en Haute et Basse Normandie de 1979 à 2014 (par extrapolation des données de l'INSEE)	118
Figure 16 : Evolution du nombre de nouveau-nés dépistés pour la PCU par rapport à la population totale durant les années 1982, 1990, 1999, 2007, 2012 (années de recensement de la population totale par une étude nationale fiable : l'INSEE).	119
Figure 17 : Répartition de la PCU dans les 5 départements de Normandie des années 2000 à 2014 d'après le Tableau 14.	121
Figure 18 : Incidence de la PCU par département, parmi les personnes dépistées en Normandie, depuis l'an 2000.	121
Figure 19 : Incidence des PCU en Haute et Basse Normandie parmi les patients soumis au dépistage, depuis 1979.	123
Figure 20 : Rapport du nombre de dépistés sur le nombre de naissances en Haute et Basse Normandie en fonction des années.	124
Figure 21 : Rapport du nombre de dépistés sur le nombre de naissances pour les départements de Normandie en fonction des années.	125
Figure 22 : Recensement de la population en Seine-Maritime en 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012.	126
Figure 23 : Nombre de personnes dépistées pour la PCU en Seine-Maritime durant les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012.	127
Figure 24 : Nombre de PCU dépistées en Seine-Maritime depuis l'année 2000 (donnée du centre de dépistage de Caen).	127
Figure 25 : Moyenne du nombre de jours écoulés, avant la prise en charge diététique, en fonction du type d'hyperphénylalaninémie.	130
Figure 26 : Histogramme reflétant la moyenne en pourcentage des valeurs hors normes pour les 30 patients atteints de PCU, en fonction des années.	134
Figure 27 : Histogramme reflétant la moyenne en pourcentage des valeurs au delà de 10 mg/dl pour les 10 patients atteints d'HMP, en fonction des années.	135
Figure 28 : Histogramme reflétant la moyenne des valeurs « échecs » pour la totalité des jeunes patients suivis (PCU ou HMP), en fonction des années.	136

B. Les tableaux

<i>Tableau 1 : Types d'hyperphénylalaninémies observés en fonction du taux plasmatique en Phe au dépistage.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 2 : Prévalence de la phénylcétonurie dans les principaux pays d'Europe.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 3 : Rapport de 2013 de la prévalence de la PCU typique en France métropolitaine et outre-mer.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 4 : Nombre et fréquence des PCU typiques, atypique et HMP en France métropolitaine et Outre mer. D'après AFDPHE Rapport d'activité de 2013.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 5 : Valeurs seuils recommandées pour le dosage de la Phénylalanine.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 6 : Description des prélèvements sanguins et prise de Kuvan® à effectuer tout au long de la durée du test de charge au BH4.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 7 : Conduite à tenir en fonction des différents profils possibles de sensibilité au BH4.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 8 : Types et nombres de variations affectant le gène PAH.....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 9 : Exemple de régime à 180mg de Phe et 100kcal/kg pour un nourrisson de 4kg.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 10 : Répartition des aliments naturels en 3 catégories en fonction de la composition en protéines et de leur valeur nutritionnelle.....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 11 : Apports recommandés en protéines, énergie et Phe chez les patients PCU.....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 12 : Phénylalaninémie recommandée en fonction de l'âge en Europe et aux Etats Unis.....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 13 : Surveillance des concentrations sanguines de Phe dans les PCU classiques.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 14 : Répartition de la PCU dans les 5 départements de Normandie des années 2000 à 2014 (données fournies par le centre de dépistage de Caen).....</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 15 : Nombre de dépistages de la PCU en Seine-Maritime de 1979 à 2014.....</i>	<i>126</i>
<i>Tableau 16 : Répartition des patients suivis actuellement au CHU de Rouen en fonction de leur type de pathologie, et mise en évidence du temps écoulé avant le début de leur prise en charge diététique.....</i>	<i>130</i>
<i>Tableau 17 : Moyenne en pourcentage des valeurs hors normes pour les 30 patients atteints de PCU, en fonction des années.....</i>	<i>133</i>
<i>Tableau 18 : Moyenne en pourcentage des valeurs au-delà de 10 mg/dl pour les 10 patients atteints d' HMP, en fonction des années.....</i>	<i>135</i>

PARTIE I : Introduction et état de l'art

Introduction

La phénylcétonurie (PCU) est une erreur innée du métabolisme, caractérisée par un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet l'hydroxylation de la phénylalanine (Phe), acide aminé essentiel, en Tyrosine (Tyr). Plus rarement, mais beaucoup plus grave, la maladie peut être causée par un déficit en cofacteur de la PAH appelé la tétrahydrobioptérine (BH4 ou THB).

L'accumulation de Phe non catabolisée est délétère pour le développement du nouveau-né. Un dépistage néonatal systématique et précoce, à 3 jours de vie, a été instauré en France depuis 1968 et permet la mise en place d'un régime restrictif en Phe. Ce dépistage, à l'origine découvert par Robert Guthrie en 1963, a permis au fil du temps de modifier l'histoire naturelle de la maladie. Le régime alimentaire est strict jusqu'à l'adolescence et peut être relâché par la suite. Cependant la reprise du régime pour toutes les femmes PCU en désir de grossesse est obligatoire, avant la conception de l'enfant, afin d'écartier tout risque de malformations fœtales, de fausses couches ou de microencéphalie.

I. Histoire de la découverte

En 1934, le Docteur Asbjørn Fölling spécialisé dans les applications de la chimie à la médecine, et professeur de recherche nutritionnelle de l'institut physiologique d'Oslo, réalise des investigations chez deux enfants de la même famille, avec un profond retard de développement. Il met en évidence une grande quantité d'acide phénylpyruvique excrétée dans les urines, secondaire à l'accumulation de Phe dans le sang. Suite à cette découverte, le médecin continue ses expériences et teste les urines de quatre cents autres individus, parmi eux, huit patients présentaient les mêmes symptômes : un retard mental profond, de l'agressivité, un dialogue incohérent, une peau claire, de l'eczéma, une odeur forte de souris, et ayant des quantités urinaires importantes ce qu'il appelait «l'acide idiot». La Phe est connue pour être un acide aminé essentiel, le traitement proposé pour ces enfants fût une alimentation privée de cet acide aminé.

En 1951, les Docteurs Bickel, Gerrard et Hickmans mènent de leur côté une étude sur un patient âgé de deux ans avec des concentrations de Phe urinaires très élevées, en lui imposant un régime pauvre en Phe. Bien que le régime se soit avéré utile, le Dr Bickel démontre l'obtention de meilleurs résultats si celui-ci est débuté dès le plus jeune âge.

Au fil du temps, le régime de la PCU a été défini et consiste actuellement en une restriction alimentaire de protéines naturelles, en quantité suffisante pour maintenir des concentrations sanguines de Phe dans un intervalle défini, tout en fournissant la quantité indispensable pour la croissance, le développement et le maintien des fonctions biologiques.

II. Aspect biochimique

1. Les acides aminés aromatiques

Les acides aminés forment un groupe de biomolécules important aux fonctions multiples. Ce sont les éléments de base des peptides et des protéines. Les AA aromatiques contiennent des systèmes cycliques stabilisés par mésomérie. Ils existent au nombre de trois : la Phe qui présente des propriétés fortement apolaires, la Tyr et le Tryptophane (Trp).

1.1. Les apports alimentaires en acides aminés aromatiques

La Phe et le Trp sont des AA indispensables, obligatoirement apportés par l'alimentation car il n'y a pas de biosynthèse endogène chez l'Homme. A l'inverse, la Tyr est un AA non indispensable, synthétisé à partir de la Phe.

1.2. Voies générales

Le métabolisme des AA aromatiques est comparable à celui d'autres AA dans la plupart des tissus. La digestion des protéines alimentaires permet l'obtention des AA, qui transitent du sang vers les différents tissus, pour être catabolisés ou permettre la synthèse de nouvelles protéines.

1.3. Voies spécifiques

Il existe un métabolisme spécifique des AA aromatiques dans certains tissus pour la production de protéines spécifiques de diverses hormones (ex : glandes thyroïde et médullosurrénaliennes), et de neurotransmetteurs.

2. La phénylalanine

2.1. Les origines de la Phe

La Phe est un acide aminé essentiel qui possède une chaîne latérale aromatique.

Le radical de la Phe comprend deux carbones suivis d'un noyau aromatique très hydrophobe. L'hydrophobie du radical de la Phe permet la formation de liaisons faibles (dites liaisons hydrophobes) avec d'autres AA hydrophobes (Isoleucine, Leucine...) qui contribuent à la structure tertiaire et quaternaire des protéines.

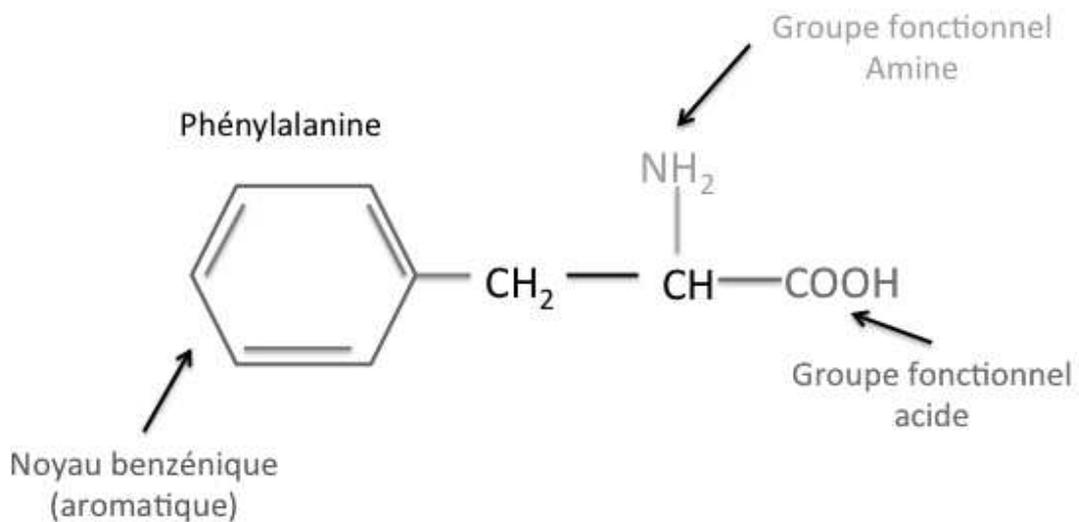


Figure 1 : Structure de la Phénylalanine.

D'après (Stouff 2015)

La Phe est présente dans les protéines à un taux moyen de 5% et provient d'une double origine

- d'une part, de la dégradation des protéines alimentaires (origine exogène). Certains aliments sont très riches en Phe (pain, œufs, abats...) alors que d'autres en sont pauvres (chou, betteraves...).
- d'autre part, de la dégradation des protéines humaines (origine endogène)

La concentration en Phe est régulée de manière constante, l'excédent de Phe est métabolisé au niveau hépatique.

2.2. Métabolisme hépatique de la Phe

2.2.1. La voie majeure

Cette étape se déroule exclusivement dans le foie. La voie principale est l'hydroxylation irréversible de la Phe pour former la Tyr. Cette hydroxylation nécessite la présence d'une enzyme : la phénylalanine hydroxylase (EC.1.14.16.1) (*PAH*), de son cofacteur essentiel : la tétrahydrobioptérine (THB ou BH₄) et des ions ferreux (Fe²⁺). Cette étape permet une hydrolyse au niveau du carbone 4 du noyau aromatique.

2.2.1.1. La phénylalanine hydroxylase PAH

La *PAH* est une enzyme à expression restreinte au foie, de la famille des hydroxylases, spécifiques des AA aromatiques : mono-oxygénase qui utilise l'O₂ moléculaire. Cette enzyme utilise comme co-facteur le BH₄ lui-même, commun aux hydroxylases des trois AA aromatiques.

Le gène de *PAH* est situé chez l'Homme, sur le bras long du chromosome 12 en q24.1. Ce gène comprend 13 exons couvrant 90 kb (kilobases) d'ADN, avec une extrémité 5' complexe non traduite, agissant en *cis*, et des éléments régulateurs activés en *trans*. Exprimée principalement dans le foie mais également dans le rein et la rate, l'enzyme produite est un polypeptide de 452 acides aminés. (Passarge 2008)

La *PAH* induit la première étape limitante dans le catabolisme de la Phe.

La *PAH* existe sous forme de plusieurs isoenzymes différents, dimères, tétramères ou polymères de la même sous-unité de répétition. Chaque chaîne se replie afin de former trois domaines ; un domaine N-terminal de réglementation (1-142), un domaine catalytique (143-410) et un domaine d'oligomérisation C-terminal (411- 452). (Frederico 2002)

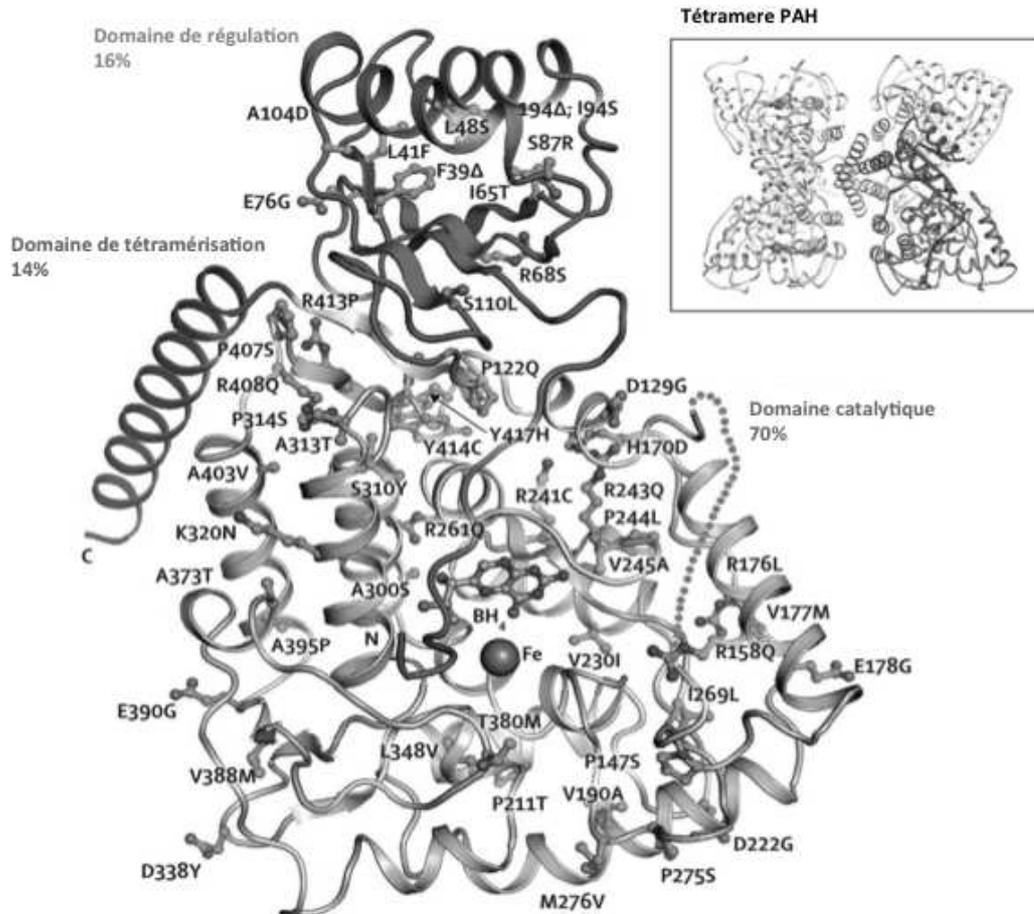


Figure 2 : Structure cristalline tridimensionnelle de la phénylalanine hydroxylase humaine.

(Blau, van Spronsen, et Levy 2010)

2.2.1.2. La tétrahydrobioptérine

La BH₄ est synthétisée à partir de guanosine triphosphate (GTP) en trois réactions chimiques faisant intervenir les enzymes GTP-cyclohydrolase-I (GTPCH), 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTP) , et sepiapterin réductase (SR). Mais la synthèse seule, reste insuffisante pour assurer une concentration adéquate en BH₄. Sa régénération est donc un aspect fondamental afin de maintenir le taux nécessaire. Le cycle se compose de deux étapes et met en jeu deux enzymes : la PCD et la DHPR.

Des mutations de ces gènes, en particulier celui qui code pour l'enzyme DHPR, peuvent entraîner un déficit en BH₄ à l'origine d'une hyperphénylalaninémie. Mis à part cette hyperphénylalaninémie, un déficit en DHPR entraîne aussi un déficit de la neurotransmission

monoaminergique, conséquence du dysfonctionnement des autres hydroxylases tétrahydrobioptérine-dépendantes : Tyrosine et Tryptophane hydroxylases (EC.1.14.16.2 et EC.1.14.16.4),

Ainsi, le BH4 est à la fois nécessaire pour le métabolisme de la PAH et pour celui des catécholamines, de la sérotonine et de l'oxyde nitrique dans le SNC. (Camp et al. 2014)

Le diagnostic d'un déficit en BH4 a de lourdes conséquences car il peut affecter le système de PAH au niveau hépatique mais aussi tous les organes y compris le SNC.

Une réduction significative de la concentration sanguine en Phe a été observée chez des patients atteints de PCU, après administration de BH4 ; ce qui soulève la perspective de la pharmacothérapie orale de la PCU.

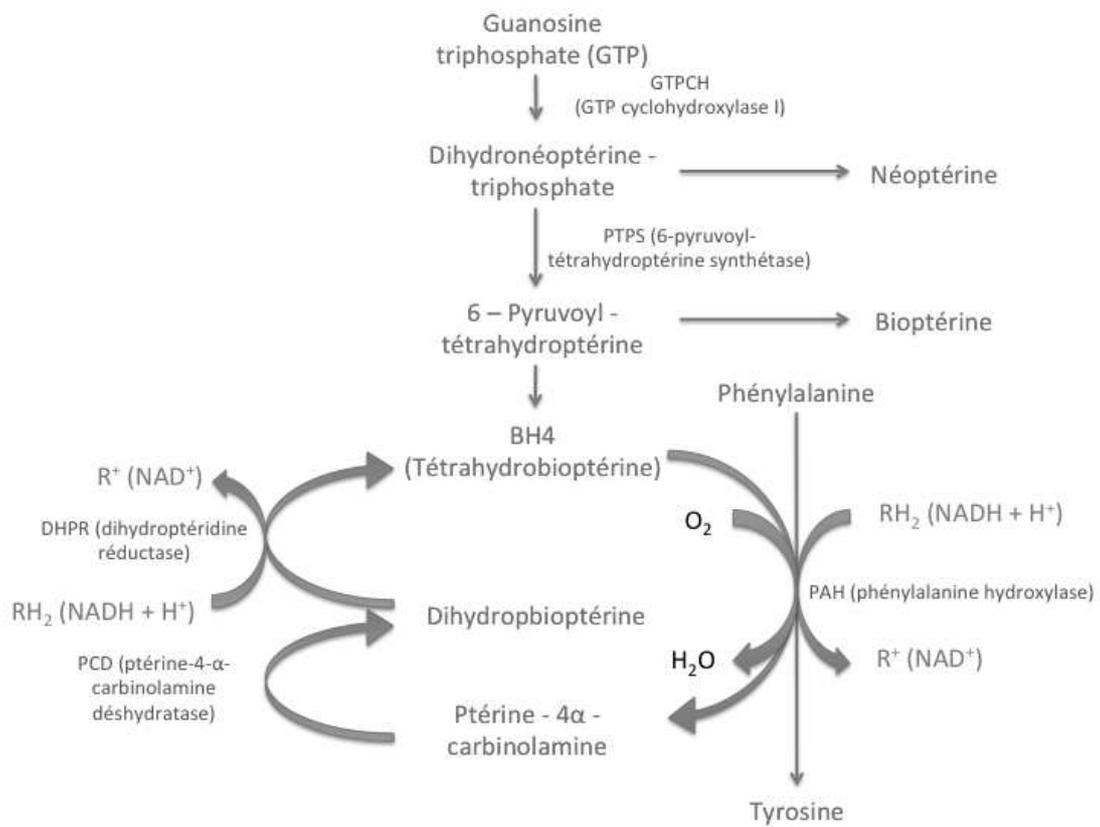
2.2.2. Les voies mineures

La conséquence d'un déficit de *PAH* et donc de l'absence de conversion de la Phe en Tyr est une augmentation de la concentration de la Phe sérique. Les voies métaboliques mineures (dites aussi « secondaires ») prennent le relai et deviennent prépondérantes. (Voet et Voet 2005)

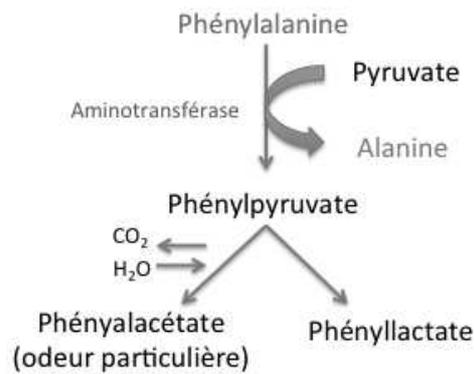
Cette voie mineure, permet la transformation de la Phe en acide phénylpyruvique (ou phénylpyruvate) qui possède un groupement fonctionnel cétone (phénylcétone d'où le nom de phénylcétonurie donné à la maladie).

A l'état physiologique, la Phe sanguine est filtrée au niveau rénal puis est réabsorbée totalement. En cas de défaut, la Phe est transformée en phénylpyruvate et en d'autres métabolites au niveau hépatique. Le phénylpyruvate, présent dans le sang et filtré par le rein, n'est pas réabsorbé ou seulement partiellement, et est excrété dans les urines. De plus, son accumulation se fait aussi dans les tissus. Cet acide organique ainsi que les autres métabolites

de la Phe peuvent être identifiés dans les urines et permettent d'établir le diagnostic. Néanmoins, ce n'est pas le phénylpyruvate lui même, qui confère l'odeur particulière aux urines mais un de ses produits de dégradation, l'acide phénylacétique.



Voie classique du catabolisme de la phénylalanine



Voie alternative du catabolisme de la phénylalanine

Figure 3 : Catabolisme de la Phe par la voie majeure et la voie mineure

III. Physiopathologie

La PCU est une maladie héréditaire du métabolisme, qui affecte le métabolisme des acides aminés aromatiques.

Cette pathologie est causée par un défaut de l'activité d'une enzyme hépatique : la *PAH* qui permet la transformation de la Phe en Tyr. Le déficit de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est responsable de la toxicité et de la symptomatologie caractérisée par des troubles neurologiques graves.

Un déficit en *PAH* peut être dû :

- Au propre déficit de l'apoenzyme : *PAH*. Des variations délétères sur le gène *PAH* constituent les bases moléculaires de l'entité.
- Au déficit du cofacteur THB dû à un défaut de synthèse de la molécule. Cette cause secondaire représente 1-3% des cas d'hyperphénylalaninémies et est bien plus grave que le déficit en *PAH*. (Nelson et Cox 2003)

1. Différents types d'hyperphénylalaninémies.

Le défaut de l'hydroxylation de la Phe et Tyr par la *PAH* est responsable du syndrome biochimique d'hyperphénylalaninémie : la forme typique (**Tableau 1**).

Trois types de phénotypes différents sont observés, selon les concentrations plasmatiques en Phe :

- La PCU typique ou classique
- La PCU atypique ou méditerranéenne
- L'Hyperphénylalaninémie modérée permanente : HMP

	Taux plasmatique en Phe au dépistage
PCU typique	> 20mg/dl (1200 µmol/L)
PCU atypique	10 mg/dl (600 µmol/L) < Phe < 20 mg/dl (1200 µmol/L)
HMP	3 mg/dl (180 µmol/L) < Phe < 10mg/dl (1200 µmol/L)

Tableau 1 : Types d'hyperphénylalaninémies observés en fonction du taux plasmatique en Phe au dépistage.

D'après (« HAS : Haute Autorité de Santé » 2015)(HAS 2010)

L'activité de la *PAH* étant réduite voire absente dans le foie, n'assure plus le catabolisme de la Phe en Tyr. La concentration en Tyr est mineure ou sera nulle.

La Phe sanguine est filtrée mais n'est pas réabsorbée totalement.

Les voies à l'origine secondaires deviennent majeures, les transaminases transforment la Phe en acide phénylpyruvique, catabolite majeur. Le phénylpyruvate, présent dans le sang et filtré par le rein, est partiellement ou pas réabsorbé. (*cf partie II. 2.2.2*). De plus il s'accumule aussi dans les tissus et est accompagné d'autres métabolites qui sont utilisés pour préciser le diagnostic de différents types de PCU.

Le terme ancien d'oligophrénie phénylpyruvique est encore utilisé pour désigner la PCU (du grec, *oligos* = peu, *phrénos* = relatif à l'esprit) ce qui équivaut au nom « d'idiotie phénylpyruvique »

2. Conséquences pour l'organisme du défaut de catabolisme de la Phénylalanine

2.1. Due à l'hyperphénylalaninémie : toxicité cérébrale

L'augmentation de la concentration plasmatique en Phe augmente l'entrée de la Phe au niveau cérébral et restreint le passage des autres AA neutres. En effet le transporteur LAT1 des AA neutres (Large Neutral Amino Acid Transporter type I) transporte la Phe, l'acide

phénylpyruvique et les catabolites du sang vers le cerveau permettant le passage de la barrière hémato encéphalique.

Ceci entraîne une toxicité directe et indirecte :

- Directe, due à l'augmentation de la concentration en Phe au niveau cérébral. Il a été démontré que la Phe par elle-même, induit une apoptose neuronale et les métabolites, notamment l'acide pyruvique, sont à l'origine du retard mental. (F. J. van Spronsen, Hoeksma, et Reijngoud 2009)
- Indirecte, conséquence de la baisse des autres AA neutres notamment la Tyr et la Trp. à l'origine de nombreux neurotransmetteurs. (Pr N Porchet 2011, 2012). (Aubourg et al. 2011)

2.2. Due à la carence en Tyrosine

Dans le métabolisme des mammifères, la Tyr est un acide aminé à la fois protéinogène, précurseur de plusieurs hormones et le constituant de base de la mélanine.

Le métabolisme de la Tyr nécessite l'intervention de la *phénylalanine hydrolase* et la *tyrosine hydroxylase* ; deux enzymes qui utilisent la BH4 comme coenzyme. Une deuxième hydroxylation du noyau aromatique de la Tyr donne la L-dihydroxyphénylalanine (L-Dopa). A partir de cette L-Dopa, d'autres réactions conduisent aux catécholamines, un groupe de signaux dont fait partie l'adrénaline.

2.2.1. La Tyrosine : précurseur des catécholamines

La biosynthèse des catécholamines a lieu dans la médullosurrénale et dans les neurones du SNC et système nerveux périphérique. La dopamine est le premier neurotransmetteur à être formé à partir de la L-Dopa avec l'intervention d'une coenzyme : le *phosphate de pyridoxal* (dérivé de la pyridoxine : vitamine B6). La synthèse s'arrête à ce stade dans les neurones dopaminergiques, mais se poursuit dans les surrénales et les neurones (nor)adrénergiques. La dopamine est hydroxylée en noradrénaline grâce à l'*ascorbate*

(vitamine C) qui sert de coenzyme de transfert à l'hydrogène. Enfin, se forme l'adrénaline, dernier neurotransmetteur de la synthèse, par méthylation de la noradrénaline. (Koolman et Rohm 2011)

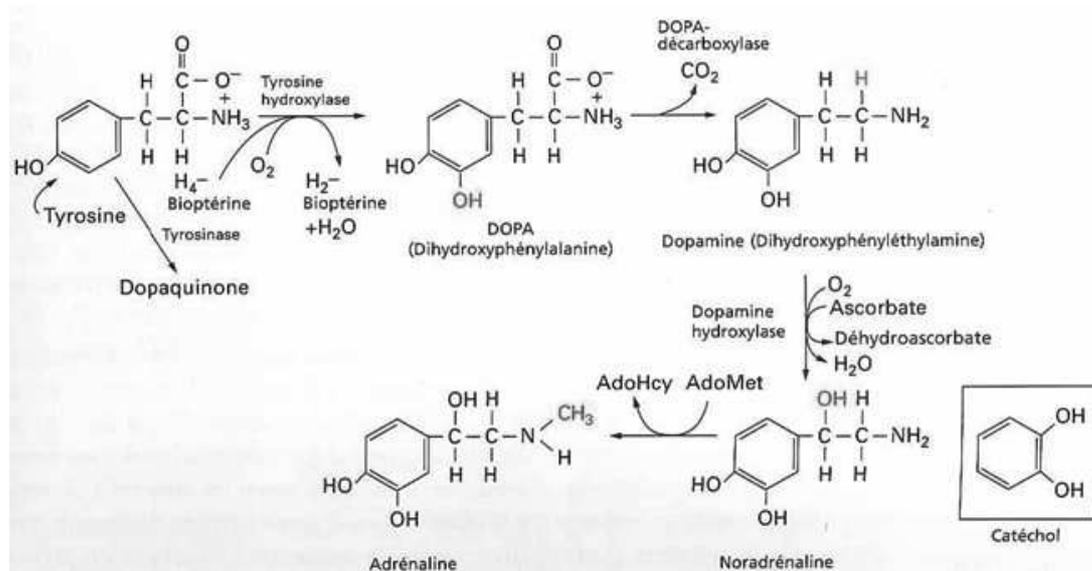


Figure 4 : Biosynthèse des catécholamines.

D'après (Porchet 2011)

La diminution de la concentration de la Tyr entraîne une réduction de la synthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline dans le SNC.

2.2.2. La Tyrosine : constituant de la mélanine

Lors de l'oxydation de la Tyr par la tyrosinase, la L-Dopa n'est qu'un produit intermédiaire qui sera oxydé immédiatement par la même enzyme, en un diquinone ; la dopachrome. Sous l'action d'autres enzymes, la dopachrome polymérise spontanément pour donner un pigment brun, la mélanine, qui se dépose sur la peau, les cheveux et dans l'iris des yeux, où il joue un rôle d'antioxydant et de protection vis-à-vis de la lumière. La couleur sombre de la substance noire (substantia nigra) dans le cerveau, provient de la mélanine.

Dans la PCU non traitée, une carence en Tyr engendre des anomalies de la peau et des phanères (cheveux blonds, yeux bleus, teint pâle, eczéma).

2.2.3. La Tyrosine : précurseur d'hormones thyroïdiennes

De plus, dans la glande thyroïde, la production d'hormones : la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et surtout la triiodothyronine (T3), se fait à partir d'iode et de la Tyr. Ces hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement et à la différenciation de toutes les cellules du corps humain, notamment dans le système nerveux central (SNC), le squelette et les bourgeons dentaires. À divers degrés, elles régulent le métabolisme de protéines, des lipides et des glucides.

2.3. Due à la carence en Tryptophane

Le Trp est le précurseur de trois produits spécifiques :

- les nicotinamide-adénine dinucléotides (NAD⁺, NADP⁺)
- la mélatonine
- la sérotonine (= 5 Hydroxytryptophane). La synthèse se fait grâce à la tryptophane hydroxylase et à son cofacteur : la BH4.

Ces derniers voient leur métabolisme grandement diminué ; voire absent, en raison de la forte monopolisation du transporteur LAT1 par la Phe, ce qui empêche l'entrée du Trp dans le SNC.

Dans la PCU non traitée, la carence en tryptophane contribue aux lésions neurologiques par défaut de synthèse des neurotransmetteurs.

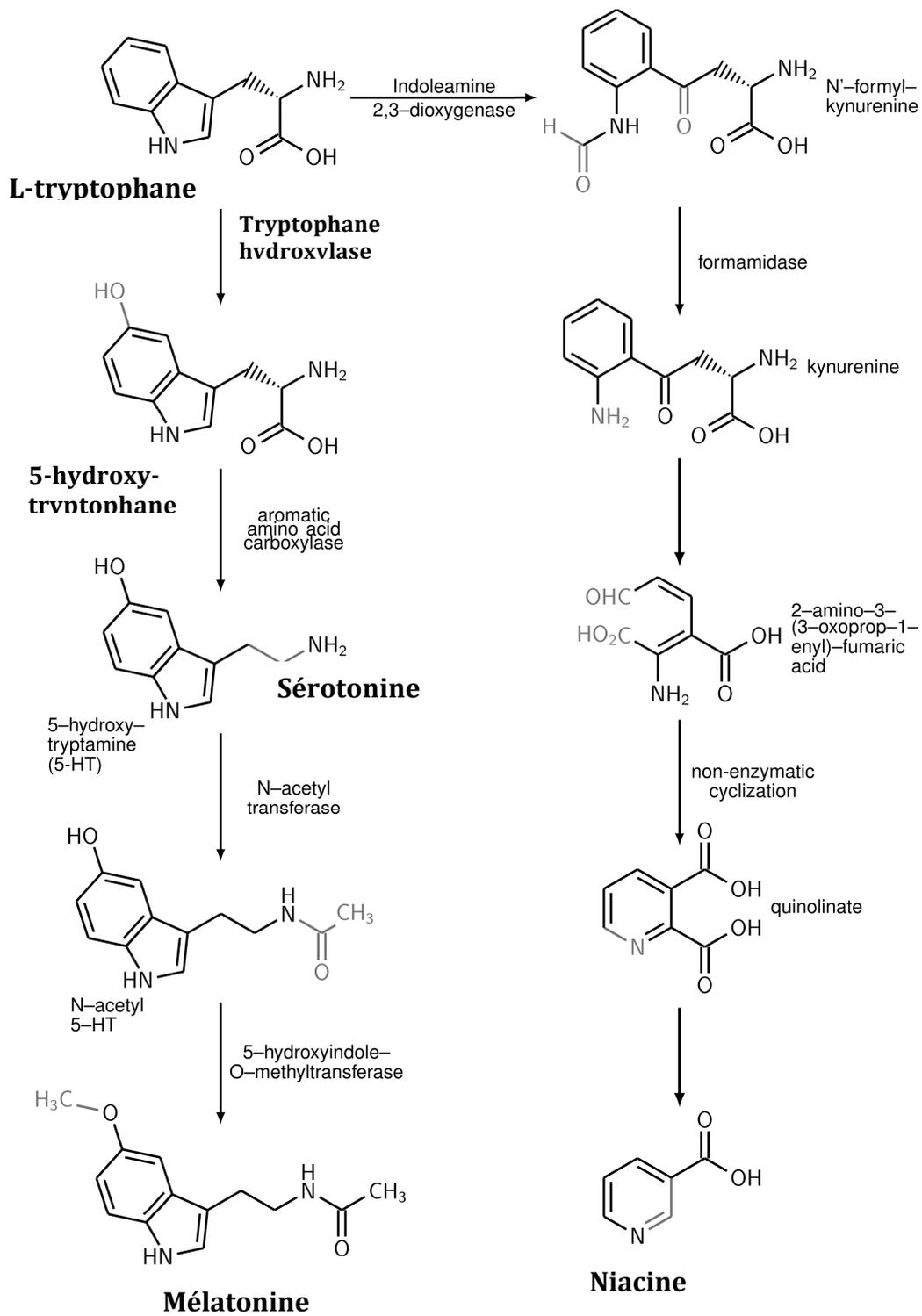


Figure 5 : Métabolisme de la mélatonine, la sérotonine et des nicotinamides à partir du Trp

Adapté d'après (Anonyme 2015)

Les groupes fonctionnels transformés après chaque réaction chimique sont représentés en rouge.

IV. Epidémiologie

1. Au niveau mondial

La prévalence de la PCU a une variabilité géographique considérable. A l'échelle mondiale, la prévalence est particulièrement haute en Turquie avec 1/4000 naissances vivantes, mais reste plus rare dans les populations finnoise, africaine (1/100 000) et japonaise (1/143 000). (Blau N. et al 2010). Aux Etats-Unis, cette prévalence s'élève à 1 pour 15 000. Elle est estimée au maximum à 1/10 000 naissances vivantes en Europe et à des valeurs supérieures dans certains pays (Irlande, Italie...).

Pays	Angleterre	Allemagne	Espagne	Irlande du Nord	Italie
Prévalence (déjà dépistés/diagnostiqués)	1/ 10 000	1/ 8 553	1/ 6 532	1/ 4 500	1/ 3 654

Tableau 2 : Prévalence de la phénylcétonurie dans les principaux pays d'Europe

2. En France

En France, la prévalence de la PCU est maîtrisée grâce à la mise en place du dépistage systématique néonatal. Bien que le nombre prévisionnel de naissances en 2013 ait été estimé à 845 000, le nombre de nouveau-nés testés s'élevait à 829 570, avec une détection de 45 patients atteints de PCU (le bilan de l'année 2014 n'est pas encore publié). (AFDPHE 2015)

La répartition géographique est très hétérogène au sein même du territoire Français. Ainsi, la PCU touche 1/11 000 habitant dans le Nord de la métropole contre 1/25 000 dans le Sud-Ouest. Les DOM-TOM sont peu concernés par cette maladie.

	Nombre de nouveau-nés testés	PCU
Sous total France Métropolitaine	783 964	45
Sous total DOM-TOM	45 606	0
TOTAL	829 570	45

Tableau 3 : Rapport de 2013 de la prévalence de la PCU typique en France métropolitaine et outre-mer.

Les variations observées de l'incidence brute des PCU classiques et atypiques dépistées en France depuis 2006 ne sont pas significatives. L'incidence globale de ces PCU depuis le début du programme de dépistage, de 1972 à 2013 est de 1/16 283 avec 1917 malades sur environ 31,2 millions de nouveau-nés testés. Quant aux 1244 hyperphénylalaninémies modérées permanentes recensées, l'incidence est de 1/9 875 avec 3161 malades au total. (La valeur de 3161 correspond à la somme de 1917 + 1244)

Selon le dernier rapport de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), l'incidence en 2013 de toutes régions confondues est de 1/18 435 avec un intervalle de confiance de 95 % compris entre [1/26 044;1/14 267]. L'incidence en Métropole est de 1/17 421 [IC95% 1/24 612; 1/13 482], et reste nulle en Outre-mer en 2013. En ajoutant les HMP, l'incidence totale passe à 1/8 732 [IC95% : 1/10 930 ; 1/7 270], l'incidence en Métropole est alors à 1/8 340 (AFDPHE 2015)

Type de la pathologie	nombre	fréquence
PCU classique	32	
PCU atypique	13	
HMP	50	
PCU classique + PCU atypique	45	1/18 435
PCU + HMP	95	1/8 732

Tableau 4 : Nombre et fréquence des PCU typiques, atypique et HMP en France métropolitaine et Outre mer. D'après AFDPHE Rapport d'activité de 2013

V. Diagnostic biologique : le dépistage

1. Dosage de la phénylalaninémie sur sang séché à la naissance

1.1. Description

Appelé couramment « dosage Guthrie » du fait de la mise en place de ce test par Robert Guthrie (1916-1995) qui, en 1963 a ouvert la voie au dépistage néonatal en apportant deux contributions majeures :

- L'utilisation de sang séché sur papier filtre
- La mise au point d'un test d'inhibition de croissance bactérienne (Bacterial Inhibition Assay BIA) permettant le dosage de la Phe sanguine en vue du dépistage néonatal de la PCU. Ce principe repose sur la levée de l'inhibition de croissance de *Bacillus subtilis* due à la béta-2-thienylalanine (analogue de la Phe) par des pastilles, imprégnées de sang riche en Phe, déposées sur une gélose. Aujourd'hui cette technique de détection a disparu au profit des méthodes enzymatiques, fluorimétriques ou de spectrométrie de masse. (*Cf. partie V. 2.2.*)

Dans de nombreux pays comme c'est le cas en France, le dépistage néonatal s'est étendu afin de détecter cinq maladies génétiques nécessitant une prise en charge particulière de l'enfant :

- la phénylcétonurie, depuis 1972
- l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978
- la drépanocytose depuis 1989 dans les populations à risques (DOM-TOM) et depuis 1995 en Métropole.
- l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995
- la mucoviscidose depuis 2002

Avec pour ordre de grandeur des incidences :

- Phénylcétonurie : 1/ 15 000
- Hyperplasie des surrénales : 1/ 15 000

- Hypothyroïdie : 1/ 4 000
- Mucoviscidose : 1/ 4 000
- Drépanocytose : 1/ 1 000 dans la population ciblée.

Initialement, la définition d'une maladie pouvant entrer dans le programme de dépistage néonatal, devait répondre aux dix critères de Wilson et Jungner, édités par l'OMS en 1968 :

- I. la maladie doit poser un important problème de santé publique.
- II. la maladie doit disposer d'un traitement efficace.
- III. il faut pouvoir confirmer le diagnostic avec certitude et organiser le traitement.
- IV. la maladie doit être reconnue au stade présymptomatique.
- V. le dépistage doit être réalisé au moyen d'un test fiable.
- VI. le programme doit être accepté par la population.
- VII. l'histoire naturelle de la maladie doit être connue.
- VIII. le protocole de traitement doit être défini.
- IX. le rapport coût/bénéfice doit être favorable.
- X. la pérennité du programme doit être favorable.

Le dépistage d'une pathologie ne pouvait être inclus dans le programme si cette maladie ne répondait pas à ces dix critères. Des modulations ont été apportées à ces critères et notamment il a été admis qu'un dépistage pouvait être réalisé même si une pathologie n'était pas traitable, si le dépistage permet une meilleure prise en charge et une amélioration de la condition clinique.

Malgré le très grand nombre de maladies rares d'origine génétique, seules les cinq citées précédemment font l'objet d'un dépistage néonatal systématique en France. (« HAS-Haute Autorité de Santé » 2015)

1.2. Réalisation du test

Le prélèvement consiste à recueillir quelques gouttes de sang après une légère incision à la face latéro-postérieure du talon du nouveau-né. Pour réduire la douleur du nourrisson, des mesures sont associées aux prélèvements comme l'allaitement maternel, le contact peau contre peau avec la maman ou la position du bébé sur le ventre. L'usage des lancettes modernes a permis de minimiser la pression sur le talon responsable de l'épisode douloureux pour obtenir les gouttes de sang. Bien que le prélèvement veineux soit lui aussi un critère de réduction de la douleur, les recommandations nationales et internationales sont établies sur des prélèvements de sang capillaire (« heel prick » ou « heel stick » des anglo-saxons).



Figure 6 : Recueil de sang sur papier buvard à J3 par prélèvement sanguin au niveau du talon du nouveau-né

(Maternité de l'Hôpital Privé de Toulon Hyères 2015)

Le sang est ensuite déposé et séché sur un papier buvard standardisé afin de garantir la fiabilité des analyses. Ce papier répond à des normes précises : masse surfacique, capacité d'absorption et d'élution, temps de séchage... La plupart des programmes utilisent actuellement le papier Whatman n°903. (Figure 7).

Le dépôt de la goutte de sang sur le papier buvard se fait en une seule fois, sans superposition de manière à ce que la tache ait un aspect identique des deux cotés du papier (un disque de 6 mm imprégné de sang séché équivaut à 10 μ L de sang). Le séchage dure entre 2 et 3 heures à température ambiante. Le prélèvement est par la suite, envoyé directement par le réseau

postal (en 24 à 48 heures maximum) au laboratoire référent de la région. Le laboratoire responsable des dépistages effectués en Haute et Basse Normandie est situé à Caen (région de Basse Normandie). Le prélèvement ne doit pas être exposé à l'humidité ou à des températures supérieures à 40°C, dans ces conditions, l'acheminement des prélèvements se fait à température ambiante puis ils peuvent être conservés plusieurs semaines à une température de +5°C avec un agent dessicant.

Les tâches, notamment si le prélèvement est destiné à la réalisation d'analyse de biologie moléculaire, ne doivent pas être touchées à mains nues. Le dosage nécessite une élution préalable.

Le prélèvement est effectué directement à la maternité dès le quatrième jour de vie du nouveau-né (J3).

Le choix de réaliser ce test à J3 a deux impératifs :

- ❖ Test suffisamment précoce pour ne pas passer à côté du dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales (par le syndrome de perte de sel).
- ❖ Et avec un intervalle suffisant pour le dépistage de la PCU (G.Travert 2013)

L'ensemble de ces contraintes fait que ce mode de recueil est ciblé pour un nombre restreint de dosages réservés aux analyses du dépistage néonatal systématique (thyrostimuline, 17 hydroxyprogestérone, phénylalanine et trypsine immunoréactive).

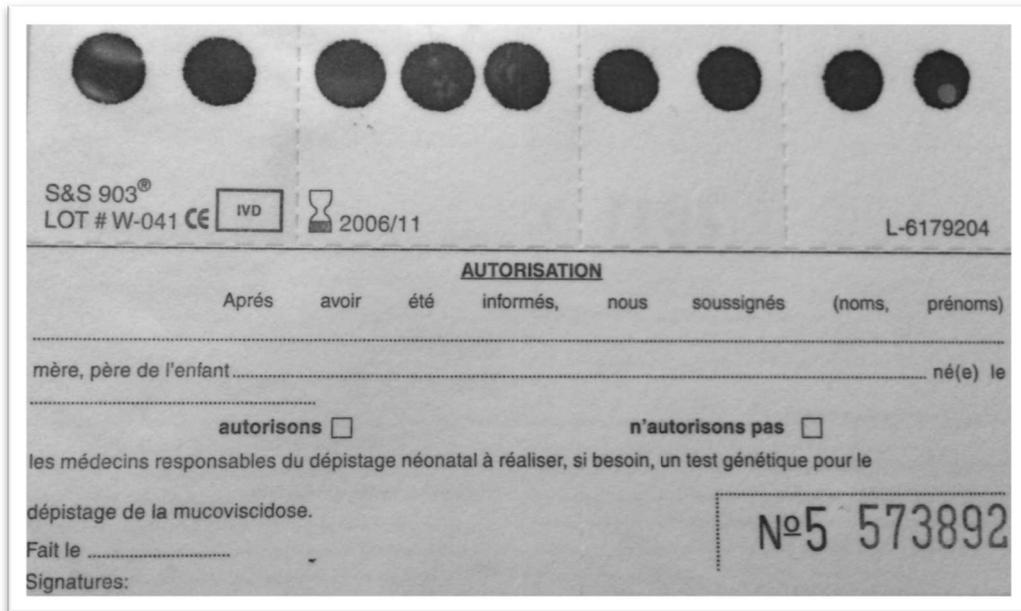


Figure 7 : Photo prise au CHU de Rouen d'un papier Whatman n°903 avec prélèvements sanguins.

1.3. Interprétation

Le dépistage est déclaré positif lorsque les concentrations en Phe sont supérieures à 3mg/dl ($> 180 \mu\text{mol/l}$). Dans ce cas, une feuille d'identification est remplie et est directement envoyée à l'AFDPHE (*ANNEXE 1*)

Cependant, la prise en charge immédiate dépend de la valeur de Phe dosée lors de ce dépistage :

Deux situations se présentent :

- **le taux se situe entre 3 et 5 mg/dl** ($180-300 \mu\text{mol/l}$) : un dosage de contrôle est alors demandé en urgence : par technique fluorimétrique ou technique Quantase.
 - si le taux est confirmé supérieur à 3 mg/dl ($>180 \mu\text{mol/l}$) : le nouveau-né est immédiatement adressé au pédiatre référent pour une prise en charge rapide.
 - si le taux est inférieur à 3 mg/dl ($<180 \mu\text{mol/l}$) : le nouveau-né est classé dans les dépistages négatifs.
- **Le taux est supérieur à 5 mg/dl** ($> 300 \mu\text{mol/l}$) : la prise en charge du nouveau-né sera immédiate, avec la réalisation de divers examens :

- Contrôle du **dosage de la Phe**, par technique fluorimétrique ou technique Quantase.
- Dépistage d'un déficit du métabolisme de BH4 par **dosage des bioptérines** urinaires et de la **DHPR (ANNEXE 3)**
- **Dosage des AAs plasmatiques** et réalisation d'un bilan hépatique pour le diagnostic différentiel.
- Si le taux est supérieur à 8 mg/dl (480 µmol/l) un **test au BH4** sera effectué. (« HAS : Haute Autorité de Santé » 2015)

En plus de ces examens spécifiques, la confirmation du diagnostic se fait par l'étude du génotype grâce à une analyse des mutations du gène *PAH* : sensibilité > 98%. La présence de mutations sur les 2 allèles permet de confirmer un déficit en *PAH* et peut apporter des renseignements sur le degré de sévérité attendu.

2. Dosage des acides aminés

2.1. Description

L'aminogramme plasmatique constitue un élément de diagnostic différentiel pour les hyperphénylalaninémies secondaires ainsi qu'un élément d'évaluation de l'état nutritionnel. Le diagnostic différentiel de la PCU est composé d'un bilan hépatique couplé à un aminogramme plasmatique, afin d'éliminer toutes autres causes d'hyperphénylalaninémie. En fonction du taux de Tyr présent dans le plasma du patient, deux cas se présentent :

- Avec hypertyrosinémie
 - Hyperphénylalaninémie transitoire (prédominance importante chez le prématuré qui présente une immaturité hépatique).
 - Perfusion d'acides aminés.
 - Insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause.

- Sans hypertyrosinémie
 - Hyperphénylalaninémie transitoire (prédominance importante chez le prématuré)
 - Hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifolique).
 - Maladie inflammatoire sévère.
 - Maladie rénale.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement devant un dépistage néonatal (voir ci-dessus).

2.2. Techniques de dosage et de quantification

Plusieurs techniques d'analyses peuvent être utilisées pour l'analyse quantitative et semi-quantitative des concentrations de Phe à partir de gouttes de sang séchées.

2.2.1. Spectrométrie de masse en tandem

Au niveau mondial, la méthode la plus utilisée dans la PCU est la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). L'application, dans les années 1990, de la MS/MS au dépistage néonatal constitue un changement radical des pratiques. En effet, cette technologie permet de dépister sur un même échantillon de sang séché sur papier buvard, toute une série de maladies dues à des erreurs innées du métabolisme. La rapidité de l'analyse (2 minutes) est compatible avec un dépistage en masse. Le dépistage néonatal par MS/MS est basé sur la détection et la quantification d'AA et d'acylcarnitines qui s'accumulent lors du blocage métabolique.

La MS/MS fournit une mesure quantitative de la concentration en phénylalanine et permet en outre de mesurer simultanément la concentration en Tyr et le ratio Phe/Tyr qui est utilisé comme critère supplémentaire pour le diagnostic de la PCU.

Différents modes peuvent être utilisés en MS/MS :

- Mode balayage : pour détecter une gamme de ratio masse moléculaire/charge (m/z) afin d'étudier tous les profils métaboliques liés à la PCU

- Mode SRM : « selected reaction monitoring », mode d'analyse spécifique avec une valeur unique de m/z

La sensibilité du diagnostic de l'hyperphénylalaninémie par MS/MS est supérieure aux autres techniques analytiques. La mesure du rapport Phe/Tyr peut aider à différencier les faux positifs des cas d'hyperphénylalaninémie causée par une PCU.

Il est à noter qu'un grand nombre de données est obtenu suite à cette analyse. Une extraction partielle des données nécessaires à ce rendu de résultats doit être effectuée, les autres données peuvent être masquées. (G. Durand et Beaudeau 2011)

Contrairement à un grand nombre de pays tels que l'Australie, l'Allemagne et les Etats-Unis, cette technique, n'est actuellement pas utilisée en France mais est prévu courant 2016. (HAS 2015)

2.2.2. Recommandations Françaises actuelles

La commission technique Française recommande un dosage de la Phe ;

- soit par la Technique Fluorimétrie,
- soit par la Technique Quantase

Avec une lecture des résultats obtenus sur appareil de type Victor. (Cheillan 2015)

Selon la valeur de la concentration en Phe, les seuils recommandés sont énumérés dans le tableau suivant :

Phénylalanine	Seuil de retest	Seuil d'action
Fluorimétrie	150 µmol/l (2,5 mg/dl)	180 µmol/l (3 mg/dl)
Quantase	150 µmol/l (2,5 mg/dl)	180 µmol/l (3 mg/dl)

Tableau 5 : Valeurs seuils recommandées pour le dosage de la Phénylalanine.

(Cheillan 2015)

Chaque échantillon comporte trois spots prélevés sur une ou deux taches de sang séchées afin que la procédure analytique puisse être identique à celle appliquée pour un prélèvement de nouveau-né. A savoir ; premier test en simple, et contrôle en double si le premier résultat est supérieur au seuil de « retest » (« HAS-Haute Autorité de Santé » 2015)

2.2.3. Technique Fluorimétrique

La technique fluorimétrique est une méthode quantitative basée sur la réaction, dans des conditions spécifiques, de la ninhydrine et de la L-phénylalanine pour donner un produit de réaction fluorescent.

Comparée à la MS/MS, la fluorimétrie présente une sensibilité similaire mais une spécificité moindre, et par conséquent elle génère légèrement plus de faux positifs.

Actuellement en France, la majorité des laboratoires (20 sur 22) utilisent cette technique, (les deux autres laboratoires emploient la méthode enzymatique).

2.2.4. Technique Quantase

L'analyse de dépistage néonatal « Phénylalanine Quantase » est une méthode enzymatique quantitative destinée à mesurer la concentration en L-phénylalanine dans les échantillons de taches sanguines de nouveau-nés, prélevées sur du papier buvard Schleicher et Schuell/Whatman 903. L'obtention de valeurs élevées ne constituent pas en elles-mêmes un diagnostic de PCU, mais indiquent la nécessité urgente d'examiner plus en détail le nouveau-né dont l'échantillon s'est révélé à présomption positive (Biorad 2015)

2.2.5. Chromatographie échangeuse d'ions

La chromatographie échangeuse d'ions est utilisée pour l'identification et la quantification des acides aminés, à partir d'échantillons physiologiques (sang, urines, liquide céphalo-rachidien) après déprotéinisation. L'analyseur automatique, permet l'étude des caractéristiques chromatographiques (Rf) de nombreuses substances, ainsi que de leurs aptitudes chromatiques après réaction à la ninhydrine.

Un chromatographe tel que le Biochrom 30+ est capable de séparer jusqu'à 56 composés (acides aminés, leurs dérivés ainsi que d'autres composés). (Harvard Bioscience 2015)

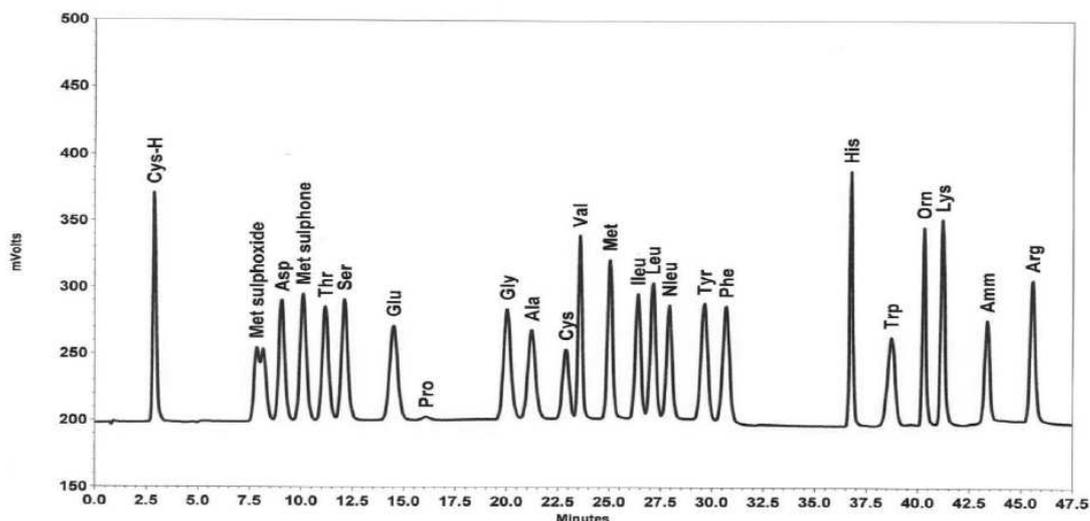


Figure 8 : Etalon d'hydrolysate oxydé, 24 acides aminés (système tampons accélérés)

(Harvard Bioscience 2015)

2.2.6. Organisation territoriale du dépistage

Le but du dépistage néonatal n'est pas uniquement de pratiquer un diagnostic précoce mais de traiter l'enfant atteint, en privilégiant toujours le service rendu au patient.

En France, près de 100 % des nouveau-nés bénéficient d'un tel dépistage alors que celui-ci n'est pas obligatoire pour les familles, mais les professionnels ont l'obligation de le proposer.

Le dépistage est régionalisé avec dans chaque région une association régionale qui, dans le respect de l'organigramme défini par l'association nationale, assure sur le plan local, la réalisation du programme depuis l'information des parents en maternité jusqu'au traitement des malades. L'expérience initiale française (avant 1975) ayant montré que l'une des faiblesses de l'action était liée à l'éloignement entre le malade et le laboratoire de dépistage provoquant une prise en charge aléatoire des phénylcétonuriques.

3. Test de charge au BH4

3.1. Description

L'intérêt du test de charge au BH4 est de détecter les patients atteints de PCU sensibles à la tétrahydrobioptérine. Le BH4 est administré sous forme de chlorhydrate de Saproptérine (Kuvan®). Cette prise de saproptérine mène à une réduction des concentrations en Phe dans le plasma, dans le cas de déficits primaires du métabolisme de BH4.

Ce test est actuellement réalisé en routine pour tous les nouveau-nés atteints de PCU uniquement dans les pays Européens (sauf Royaume-Uni et Suède) et dans l'ouest du Canada. (Hennermann et al. 2012)

3.2. Réalisation pratique

Test classique :

Le principe est le suivant :

- Donner une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un patient ne suivant pas de régime, et dont le taux de Phe se trouve être supérieur à 8 mg/dl (480 µmol/L).
- Suivre l'évolution de la concentration sanguine de Phe en fonction du temps

Avant tout démarrage du test, il est donc nécessaire que la concentration de Phe soit supérieure à 8 mg/dl (> 480 µmol/L). Si la concentration est inférieure à 8 mg/dl (< 480 µmol/L), la consommation de Phe dans le régime est augmentée jusqu'à cette valeur. Une fois cette concentration atteinte, c'est le **temps H0**. Les étapes à suivre et à répéter au temps **H24** sont :

1. Chromatographie des AA plasmatiques,
2. Prélèvement sanguin sur papier buvard,
3. Récupération d'un échantillon d'urine,
4. Administration d'une dose de 20 mg/kg de BH4 en une seule fois.

De plus, des prélèvements de sang sur papier buvard sont effectués à **T = 2, 4, 6, 8, 12H**.

Les échantillons contiennent 1-2mL de sang sur héparine pour l'analyse du ratio Phe/Tyr.

Heure du test	H0	H2	H4	H6	H8	H12	H24	H48
Taux de Phe	X	X	X	X	X	X	X	X
Prise de Kuvan® 20 mg/kg	X						X	

Tableau 6 : Description des prélèvements sanguins et prise de Kuvan® à effectuer tout au long de la durée du test de charge au BH4.

(De Lonlay et al. 2013)

Ce test permet de suivre l'évolution sur 24H de la concentration de Phe après ajout BH4 et de déterminer la sensibilité du patient à ce cofacteur. Toutefois les « répondeurs lents » peuvent passer inaperçus avec un test de charge de 24H, c'est pourquoi, une extension à 48H est parfois proposée. (Belanger-Quitana et al. 2011) (Boneh et al. 2006)

Test prolongé:

La réalisation d'un test prolongé peut se faire à domicile sur une période de 7 jours pour les adultes et les grands enfants.

De même, avant tout démarrage du test, la concentration de Phe doit être supérieure à 8 mg/dl (480 µmol/L) pour que celui-ci soit interprétable. Si la concentration est inférieure à 8 mg/dl (480 µmol/L), une charge de Phe doit être administrée sur les 3 à 5 jours qui précèdent le test de charge, et poursuivie tout au long de celui-ci. Au domicile, les patients doivent conserver un apport alimentaire le plus stable possible. La prise de Kuvan® à 20mg/kg se fait le matin à jeun, après le prélèvement sur buvard de la concentration de Phe. Ce test sur une période plus longue d'une semaine a l'avantage de dépister les sujets ayant une réponse tardive au BH4. L'Amérique du Nord contrairement au Canada et à l'Europe, favorise les protocoles d'administration de BH4 sur une durée de 1 à 4 semaines. (Nielsen, Nielsen, et Guttler 2010)

3.3. Interprétation

Les valeurs de Phe dans la PCU classique demeurent élevées après administration de Kuvan®, tandis qu'une normalisation rapide en moins de 6 heures des concentrations de Phe oriente vers un déficit en cofacteur.

Une diminution lente et modérée de Phe indique une PCU sensible au Kuvan®. (De Lonlay et al. 2013)

Les profils possibles et les actions associées sont tracés dans le **Tableau 7**, bien que le test au Kuvan® seul, reste insuffisant pour décider de la prise en charge :

Profil	Actions
<u>Pas de sensibilité :</u> taux constant entre 0 et 24h	Maintenir le régime, pas de traitement complémentaire médicamenteux
<u>Sensibilité partielle :</u> diminution \geq 30% sur 24h	Elargissement du régime + traitement au Kuvan®
<u>Sensibilité totale :</u> normalisation du taux en 24h	Arrêt du régime Traitement au Kuvan® seul possible
<u>Déficit de synthèse en BH4 :</u> Normalisation du taux entre 4 et 6h	Arrêt du régime Traitement au Kuvan® seul possible

Tableau 7 : Conduite à tenir en fonction des différents profils possibles de sensibilité au BH4

Les niveaux de sang dans l'échantillonnage, la concentration sanguine basale en Phe, les changements diététiques prescrits au cours de la période d'essai au test, les maladies intercurrentes, et l'absorption intestinale sont autant de paramètres qui peuvent influencer le résultat

4. Analyse des ptérides urinaires

4.1. Description

Le déficit en BH4 est responsable, outre de l'hyperphénylalaninémie, d'un déficit de la neurotransmission monoaminergique, qui est la conséquence du dysfonctionnement des autres hydroxylases BH4-dépendantes (*Tyr hydroxylase*, *Trp hydroxylase*). Le diagnostic doit être évoqué chez tout nouveau-né présentant une hyperphénylalaninémie au test de dépistage systématique de la PCU, même et surtout si l'hyperphénylalaninémie est modérée. La méthode diagnostique la plus efficace est la mesure des ptéridines dans l'urine, complétée dans un second temps, à la fois par :

- la mesure des métabolites des neurotransmetteurs (5-Hydroxyindolacetate, Homovanillate) dans le liquide céphalo-rachidien,
- le test de charge orale en BH4 (20 mg/kg).

Une anomalie des ptérides urinaires (néoptérine, bioptérine, et primaptérine) permet d'orienter le diagnostic vers un défaut de synthèse de BH4 (environ 2-3% des hyperphénylalaninémies). Le profil des ptéridines urinaires permet la reconnaissance des déficits en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS) (le plus fréquent des trois), en GTPcyclohydrolase I (GTPch) ou en ptérine-4a-carbinolamine déshydratase (PCD). Le diagnostic d'un déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR) peut être évoqué par le dosage des ptérides et doit être confirmé par le dosage de l'activité de DHPR. (**Figure 9**).

Sans prise en charge précoce, les signes sont essentiellement neurologiques. Ils apparaissent entre l'âge de deux et six mois et associent : convulsions, myoclonies, hypotonie axiale, hypertonie des membres, altération des réflexes, hypersalivation, difficultés de déglutition, microcéphalie et retard psychomoteur important. Les signes neurologiques s'aggravent avec l'âge et la mort survient souvent avant la dixième année. Seul le déficit en PCD est considéré comme responsable d'une forme « bénigne » d'hyperphénylalaninémie.

Néanmoins, sa reconnaissance permet d'éviter un faux diagnostic de déficit en PTPS et, permet surtout d'expliquer l'hyperphénylalaninémie.

Le dosage doit être fait avant la charge en BH4 et avant la suppression orale de la Phe qui interfèrent avec les résultats.

4.2. Réalisation

Le principe consiste à récupérer 1-2 ml d'urines congelées dans un tube, protégées de la chaleur et de la lumière, puis à envoyer immédiatement, dans le carboglace, au laboratoire référent. Cependant pour certains laboratoires, le recueil se fait en un dépôt d'urines fraîches sur papier buvard, séchées à l'obscurité (les ptéridines étant photosensibles) et envoyées à température ambiante au laboratoire d'analyse. Néanmoins, en raison de cette sensibilité, la mesure ne peut concerner que les ptéridines « totales ».

4.3. Interprétation

En cas de résultat anormal, un bilan plus complet doit être réalisé pour :

- confirmer la réalité du défaut métabolique (échantillons d'urine),
- confirmer l'importance du défaut métabolique au niveau cérébral (ptéridines et catabolites des neurotransmetteurs dans le LCR)
- explorer la réponse à un apport exogène de cofacteur (épreuve de charge orale en BH4).

Ce sont ces explorations qui permettent notamment de reconsidérer la forme du déficit. Pour exemple, l'étiquette « modérée » (PCU atypique, périphérique) de certaines formes de déficit en PTPS ne doit être portée qu'avec certitude, étant donné que ces formes ne requièrent pas de traitement spécifique et que leur reconnaissance n'est pas facile à la période néonatale. (De Lonlay et al. 2013)

Un prélèvement de sang sur papier buvard pour la détermination de l'activité DHPR est à effectuer en supplément de l'analyse des ptéridines urinaires car seul le dosage « direct » de l'activité DHPR permet d'établir le diagnostic de déficit en DHPR.

5. Analyse spécifique de la dihydroptéridine réductase : DHPR

5.1. Description de la dihydroptéridine réductase

Il s'agit de l'un des déficits en cofacteur les plus fréquents. Dans la majorité des cas, il s'agit de déficits complets en DHPR ; cependant dans certains cas, il persiste une activité résiduelle qui expliquerait certaines atypies dans la présentation clinique. Ce déficit en BH4 est la forme la plus grave en raison de la possible accumulation de dihydroptéridine neurotoxique.

La fréquence est faible dans les populations caucasiennes (<1% des sujets hyperphénylalaninémiques). Dans les pays où l'incidence du déficit en *PAH* est faible (Japon, Taïwan,...), celle des déficits en BH4 paraît par contraste plus élevée. Dans certaines régions comme en Turquie ou en Italie du sud, une incidence très élevée, souvent en raison du taux de consanguinité, est observée.

5.2. Diagnostic

Le test de charge orale en BH4 est moins informatif comparé aux cas des déficits en PTPS, et un résultat négatif peut conduire au diagnostic erroné de PCU classique. La baisse de la Phe est généralement moins importante et surtout moins "abrupte" que dans les déficits en PTPS. L'absence de diminution significative de la phénylalaninémie est explicable par l'absence de régénération efficace de la BH4 administrée.

La méthode diagnostique la plus efficace, et unanimement recommandée, est donc la mesure directe de l'activité DHPR. Celle-ci est possible dans de nombreux tissus ou cellules, et notamment dans le globule rouge. Une technique adaptée au prélèvement de sang séché en

permet la détermination. L'analyse de l'activité érythrocytaire de l'enzyme DHPR doit donc être systématique, quel que soit le résultat des ptéridines urinaires qui peut être normal en cas de déficit en DHPR.

L'activité DHPR est présente dans les cellules amniotiques, un diagnostic anténatal est donc possible. (Dhondt 2015)

Ainsi, l'étude des ptéridines urinaires, complétée par la mesure de l'activité DHPR érythrocytaire, également sur sang recueilli sur papier filtre, permet un tri diagnostique dans des conditions de réalisation simples, notamment applicables en consultation externe. L'application de ce tri diagnostique est recommandé et doit concerner tous les nouveau-nés hyperphénylalaninémiques. (Dhondt et Hayte 2002)

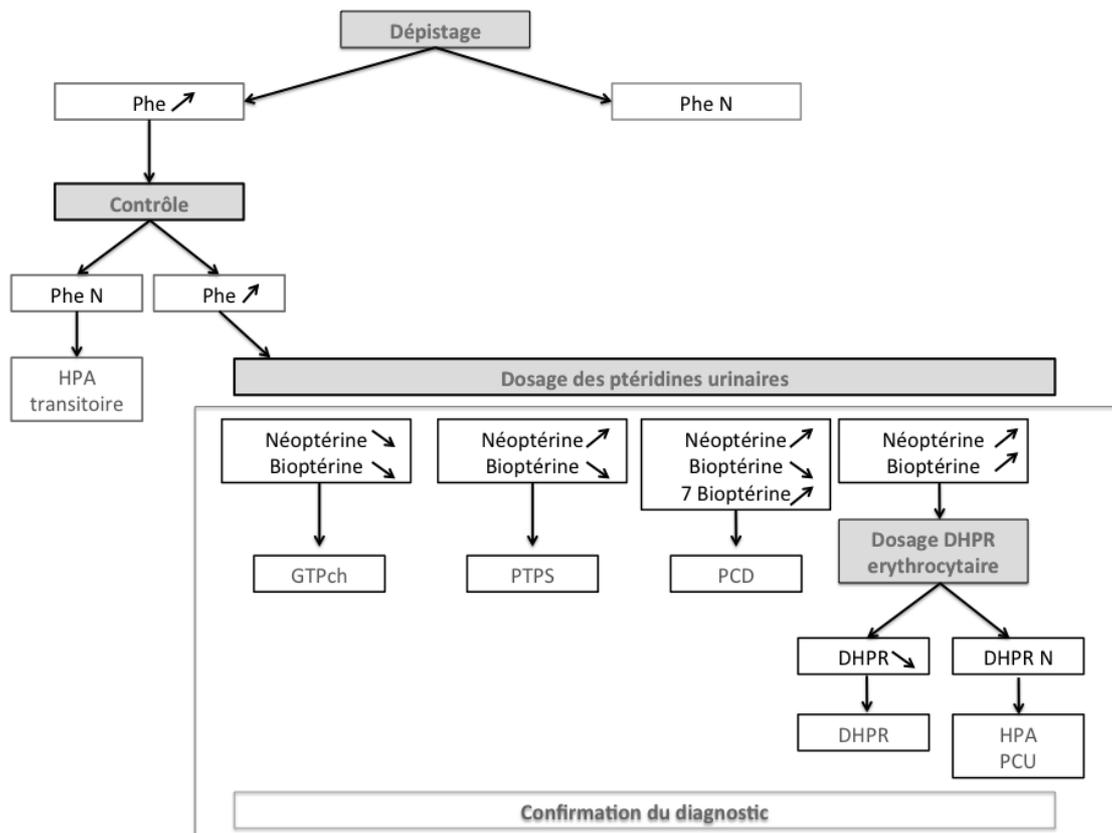


Figure 9 : Bilan complet de l'analyse des ptéridines

Adapté d'après (Dhondt et Hayte 2002)

- *Flèche vers le haut : augmentation.*
- *Flèche vers le bas : diminution.*
- *N : Normale*
- *Phe : phénylalaninémie > 3 mg/dl (180 µmol/L).*
- *HPA : hyperphénylalaninémie..*
- *PCU : phénylcétonurie.*

6. Analyse moléculaire

Les déficits de la voie catabolique de la Phe peuvent être attribués soit aux :

- Variations inactivatrices / inhibitrices de la *PAH* : 98% des cas.
- Variations n'affectant pas directement la *PAH* mais la biosynthèse et le recyclage de son co-facteur, la BH4 : 2% des cas.

L'étude des gènes concernés permet de confirmer sur les bases moléculaires, les déficits observés.

6.1. Variations *PAH*

D'après *The Human Gene Mutation Database (HGMD) at the Institute of Medical Genetics in Cardiff*, il existe plus de 700 variations connues dans le gène *PAH* (Stenson 2015). Certaines associations ont créé des bases de données listant les mutations existantes : <http://www.pahdb.mcgill.ca> (La base de données ne semble pas avoir été mise à jour depuis 2009) ou la base de données BIOPKU www.biopku.org/home/biopku.asp qui comprend à la fois le génotype de *PAH* de plus de 6100 patients, le phénotype de la maladie et la réponse positive ou négative au traitement au BH4 pour près de 3000 personnes.

Une corrélation génotype partiel / phénotype a été établie : certaines variations sont liées à des phénotypes sévères et d'autres des phénotypes modérés.

Les variations associées aux formes classiques ou légères de la PCU sont maintenant bien caractérisées, avec une conservation de l'activité résiduelle enzymatique de *PAH* pour les mutations associées aux phénotypes doux (Blau et Erlandsen 2004)

Type de variations	Nombre de variations
Faux sens/ Non-sens	519
Epissage	104
Régulateur	2
Petites délétions	88
Petites insertions	17
Petites indels	6
Grosses délétions	46
Grosses insertions	3
Réarrangements complexes	2
Variations répétées	0
TOTAL de tous les types de variations	787

Tableau 8 : Types et nombres de variations affectant le gène PAH.

Adapté d'après HGMD 2015 (Stenson 2015)

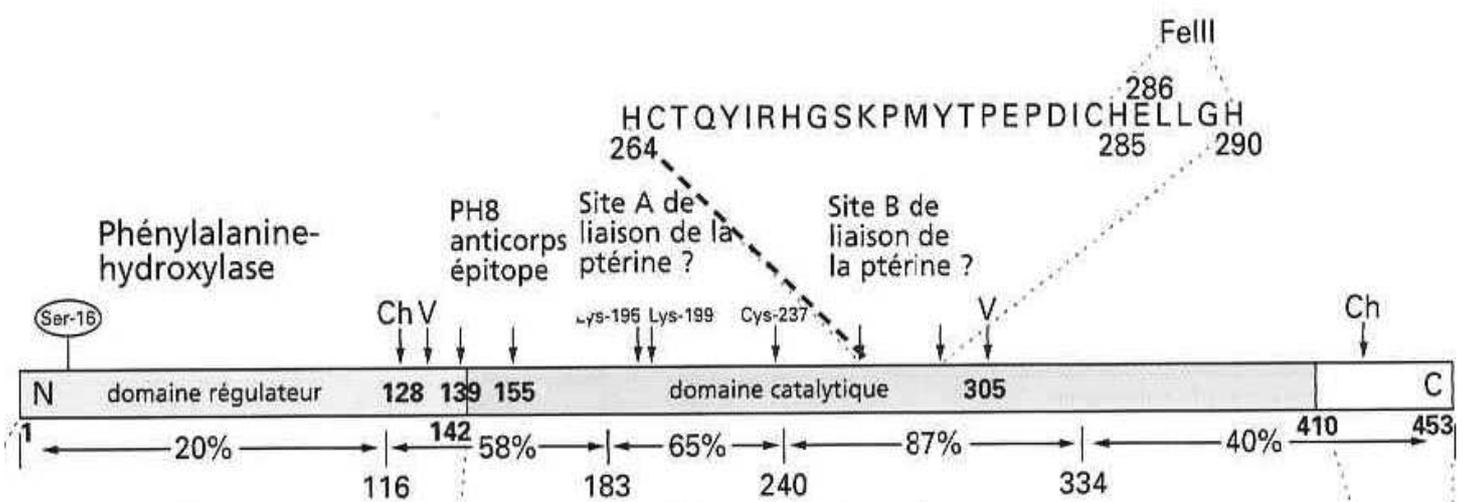


Figure 10 : Pourcentage des formes classique de PCU selon la localisation des variations du gène de la PAH.

D'après (Porchet 2011)

La fréquence et la gravité des mutations de *PAH* sont très variables selon les populations. Dans les populations plus homogènes, la PCU est associée à des variations majoritaires, tandis que dans les populations hétérogènes, comme c'est le cas en Amérique du Nord, il existe une large variété de variations et de phénotypes. Les pays d'Europe centrale (Allemagne de l'Est, Pologne, République Tchèque, Lituanie et autres) affichent une prévalence élevée avec des variations classiques. (Dobrowolski et al. 2009). Des phénotypes sévères associés à la PCU sont aussi observés en Irlande et dans les pays scandinaves. Les variations « phénotypes modérés » sont elles, plus fréquentes en Italie. (Kasnauskiene et al. 2003) (Guzzetta et al. 1997).

6.2. Variations affectant la BH4

L'étude du génotype devient beaucoup plus intéressante dans les cas de variations du BH4 où la relative corrélation entre génotype et phénotype permet d'adapter la prise en charge clinique.

En résumé, tout nouveau-né qui présente une hyperphénylalaninémie confirmée, doit faire l'objet d'examens spécialisés (décrits précédemment) afin de mettre en évidence des anomalies responsables de « variants » de PCU :

La liste des examens à effectuer compte :

- Un test au BH4
- Un analyse des ptérides
- Une mesure de l'activité de DHPR

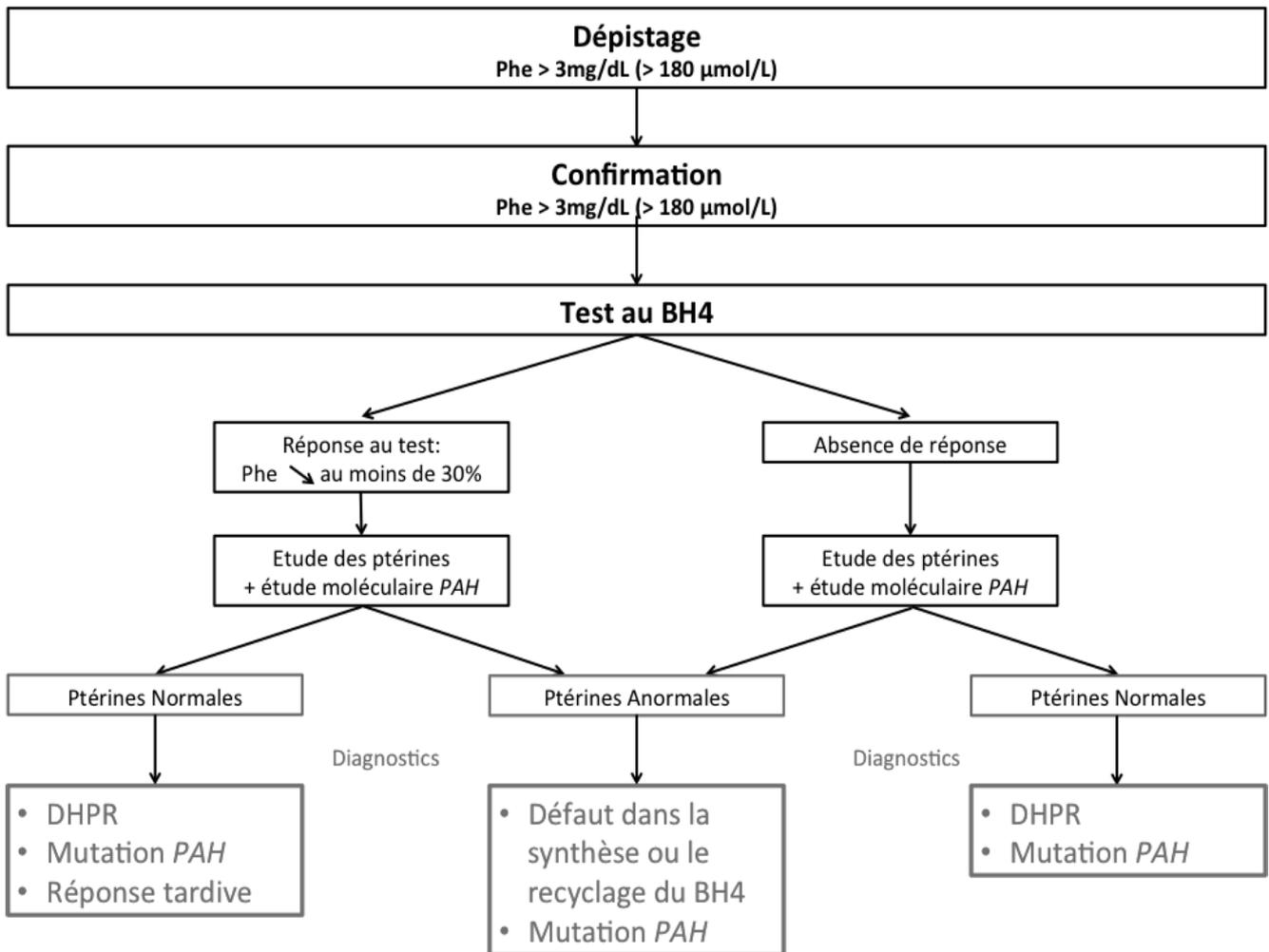


Figure 11 : Schéma décisionnel des analyses complémentaires à effectuer en fonction des concentrations de Phe au dépistage.

VI. Tableau clinique

1. Evolution de la pathologie

La PCU est une maladie d'intoxication à la Phe. Cette maladie, en l'absence de prise en charge, donne lieu à une intoxication rapidement progressive. Ce tableau clinique reste aujourd'hui très rare en France bien que certains individus peuvent échapper au dépistage néonatal ou être répertoriés à tort comme de faux négatifs.

Les symptômes apparaissent parallèlement à l'augmentation de la concentration en Phe dans le sang et les différents organes, particulièrement, le système nerveux central (SNC).

2. Symptômes chez l'enfant

2.1. Signes cognitifs et psychiatriques

Sans une mise en place précoce de la prise en charge, les premiers symptômes apparaissent chez l'enfant, dès le troisième ou quatrième mois de vie. Les principaux signes sont des troubles neurologiques avec un retard mental important, des troubles du comportement, des psychoses, des spasmes en flexion et des convulsions généralisées surviennent dans 25% des cas.

2.1.1. Signes cognitifs

Le retard mental est le signe le plus grave de la PCU, il est associé à une microcéphalie progressive, observable à l'IRM. L'électroencéphalogramme (EEG) présente un profil anormal dans 78 à 95% des cas.

Dans la petite enfance, la déficience mentale s'aggrave pendant la myélinisation en raison d'une exposition accrue et constante en Phe. Ce phénomène s'explique par une augmentation de la teneur en eau de la myéline qui induit à une déstabilisation de la substance blanche déjà formée et à un retour à l'état immature des axones démyélinisés. (Cleary et al. 1995).

Les troubles neuronaux, la défaillance de vitesse d'exécution ainsi que le dysfonctionnement de la zone préfrontale du cerveau observés chez les enfants atteints de PCU sont donc directement liés à une anomalie de la matière blanche.

Le tableau clinique de la PCU non traitée comprend un retard mental progressif et se définit par un profond handicap intellectuel et un Quotient Intellectuel (QI) grandement réduit. (Mitchell, Trakadis, et Scriver 2011)

Le QI moyen, chez les enfants atteints de PCU traités reste encore à 8-10 points en dessous de la norme (Jahja et al. 2014) Cette déficience intellectuelle conduit à des difficultés d'apprentissage, avec une baisse des capacités d'exécutions telles que : la planification, la résolution de problème, le traitement d'informations et des troubles de l'attention. (Lohner, Fekete, et Decsi 2013) Après l'âge de 10 ans, le développement du QI semble relativement stable.

2.1.2. Signes psychiatriques

Les patients atteints de PCU non traités présentent des troubles graves du comportement avec agressivité, autisme, et troubles psychotiques. Ces enfants sont sujets à l'hyperactivité, à divers signes d'anxiété, et sont beaucoup moins sensibles émotionnellement envers leur entourage.

La réduction de production des neurotransmetteurs a un rôle dans la survenue des symptômes neuropsychiatriques. Une augmentation des concentrations de Phe limite le transport des autres AA à travers la BHE, par compétitivité pour le transporteur, ce qui réduit la synthèse de deux amines biogènes : la dopamine et la sérotonine, essentiels à la neurotransmission. Bien que certaines interactions complexes entre les différents systèmes de neurotransmission ne soient pas encore complètement compris, il a été démontré que l'activité respective de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine était largement

impliquée dans la régulation de l'humeur, de l'émotion et de la cognition.(Yano, Moseley, et Azen 2014) (Casey 2013)

A un moindre degré, ces symptômes psychiatriques sont retrouvés dans les taches de la vie courante, chez les jeunes patients traités. Avec entre autres : une baisse de l'autonomie, de l'estime de soi et de l'humeur, associés à des troubles d'opposition avec confrontation et provocation, des phobies et de l'encoprésie (*l'encoprésie est une incontinence fonctionnelle des matières fécales, en général au cours du sommeil.*(Quevauvilliers, Somogyi, et Fingerhut 2009)).

2.2. Signes physiques

En plus des symptômes touchant le SNC, des modifications physiques surviennent dans la PCU non traitée, mais sont inexistantes si la PCU est dépistée rapidement. Des troubles des phanères et une hypo-pigmentation qui comprend ; une peau pâle, des cheveux blonds et des yeux bleus sont les modifications les plus retrouvées.

De plus, il apparaît une forte odeur de souris et un terrain eczémateux dans 20 à 40 % des cas.

2.3. Troubles liés à la nutrition du patient PCU

Des anomalies du bilan lipidique et des troubles de la croissance, dus à des déficiences nutritives ont été mis en relief par différents articles publiés.

2.3.1. Troubles cardiovasculaires

Une augmentation du risque de thrombose, d'athérosclérose et d'accidents vasculaires cérébraux survient chez les enfants atteints de PCU. 1 enfant malade sur 3, voit ses concentrations en homocystéine augmentées par rapport à la norme fixée pour son âge. Cet AA est une substance pro-inflammatoire dont le rôle dans l'athérosclérose a été suspecté en 1969 par McCully. Son augmentation dans le plasma s'explique par des apports insuffisants ou des troubles dans le métabolisme des vitamines du groupe B (vitamines B6,

B9 et B12), utilisées comme cofacteurs dans la transformation de l'homocystéine en méthionine.

Cependant, en comparaison avec les sujets sains, les enfants atteints de PCU voient leurs taux de LDL-cholestérol et d'Apolipoprotéine B, significativement plus faibles et des concentrations en adipolectine (hormone du tissu adipeux qui prévient de l'inflammation endothéliale et de la formation précoce d'athérome) élevées. Malgré ces paramètres qui présagent une protection vis à vis des maladies cardiovasculaires, les risques ne semblent pas écartés. (MacLeod et Ney 2010b)

2.3.2. Troubles de la croissance

Des déséquilibres mesurés par biomarqueurs dans la formation et la résorption osseuse, des baisses de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie à rayons X biphotonique (DEXA) et des altérations au niveau des dents définitives, ont été rapportés chez les patients atteints de PCU (Kilpatrick et al. 1999).

La survenue d'ostéopénie (baisse de la DMO chez l'enfant) a été mise en évidence chez les jeunes patients mais l'étiologie reste floue. (Porta et al. 2011). Cette survenue pourrait être la conséquence du génotype particulier de la PCU ou être dûe à un déséquilibre alimentaire et de manière prolongée, d'apports insuffisants en protéines naturelles, en calcium (Ca), phosphore, vitamines D et / ou d'oligo-éléments.

- Un défaut dans le remodelage osseux a été rapporté. Les ostéoblastes et ostéoclastes (cellules de la matrice osseuse) ou les divers tissus impliqués dans l'absorption du Ca et le métabolisme de la vitamine D (tels que le rein et l'intestin), pourraient être sensibles à des concentrations sanguines en Phe élevées, comme c'est le cas avec les cellules du cerveau.
- Une alimentation par les substituts d'AA, sur le long terme, apporterait quant à elle, une charge acide trop importante, et des protéines entières insuffisantes, nécessaires

au maintien de la synthèse protéique et au turn-over du collagène pour la matrice osseuse.

D'autres nutriments corrélés à la bonne croissance des os, voient leurs concentrations diminuer chez les patients atteints de PCU ; tels que l'acide docosahexaénoïque, l'acide eicosapentaénoïque et l'ensemble des acides gras (Lage et al. 2010)

Lorsque la PCU n'est pas traitée, il s'ajoute à tous ces signes, une espérance de vie courte (2^{ème} ou 3^{ème} décennies)

3. Symptômes chez l'adulte

3.1. Signes cognitifs et psychiatriques

Dans les années 1930, Folling caractérisait ses patients comme anxieux, timides, sujets à des crises de colère, irrités, et catatoniques. (Folling 1934) (Bone, Kuehl, et Angelino 2012). Une diminution des émotions positives, une immaturité et un isolement social, de l'agoraphobie et des attaques de panique sont autant de symptômes également recensés dans la PCU adulte non traitée. (Brumm, Bilder, et Waisbren 2010).

Dans la PCU traitée, lorsque le régime alimentaire est élargi après la période critique de croissance, le patient est plus à risque de ressentir de l'anxiété, une humeur dépressive, des phobies, des obsessions/compulsions... (Bilder et al. 2013). Sur le plan professionnel, les patients présentent des difficultés de concentration, des troubles de l'attention et une baisse de productivité.

Une étude met en relation la survenue de ces symptômes avec les niveaux de Phe et l'observance du traitement diététique, la résolution de ces symptômes peut se produire en

restructurant le traitement et en améliorant le contrôle métabolique. Une seconde étude met en relation un mauvais contrôle métabolique durant l'enfance, et le développement d'une maladie neurologique pouvant être : des convulsions, des pertes de l'équilibre, des hallucinations ou paralysie des membres inférieures. Cette fois encore, ces symptômes s'améliorent lors du retour vers un régime diététique. (Gassio et al. 2003) (Thompson et al. 1990)

La présence de ces déficits chez les patients atteints de PCU ont un impact dans chaque domaine de la vie, ce qui entraîne souvent une mauvaise qualité de vie, et des difficultés à la fois à l'école, au travail et à la maison. Bien qu'il soit difficile voire impossible pour les patients de maintenir un régime strict tout au long de leur vie, de part l'ignorance de leur déficience cognitive, il reste essentiel de maintenir des concentrations sanguines en Phe sanguin correctes, afin d'écartier la survenue de ces troubles. Ainsi, l'encadrement des patients par une équipe de professionnels, médecins, diététiciens, et un soutien psychiatrique ou psychosocial permet d'optimiser au maximum la prise en charge.(Burton et al. 2013)

3.2. Signes physiques

La majorité des signes physiques et des symptômes de la PCU semblent se résoudre lorsque les concentrations de Phe reviennent à la normale. Les maladies de la peau telles que la sclérodermie ou l'atrophodermie présents chez les patients atteints de PCU, disparaissent progressivement parallèlement au maintien du traitement. (Belloso et Lowitt 2003) (Nova, Kaufman, et Halperin 1992)

3.3. Troubles osseux

La survenue d'ostéoporose a été recensée chez l'adulte atteint de PCU. Mais comme pour l'ostéopénie chez l'enfant, le doute persiste sur la cause de cette survenue. (Miras et al. 2013)

3.4. Symptômes divers au long terme

Une étude faite sur plusieurs dizaines d'années a montré que les enfants atteints de PCU qui avaient abandonné leur régime à l'âge adulte, étaient sujets à l'asthme, aux maux de tête récurrents, eczéma, signes neurologiques, léthargie, hyperactivité, aux phobies et à la dépression. (Koch et al. 2002)

VII. Traitement

1. Prise en charge diététique

1.1. Principe

Vingt ans après la découverte de la maladie, en 1954, le Professeur Horst Bickel évoque la mise en place d'un régime pauvre en Phe. Ce traitement de la PCU, consiste à une réduction drastique des sources de protéines entières alimentaires afin de réduire l'apport en Phe. Cependant, comme la Phe est un AA essentiel, la croissance de l'enfant ne peut pas se dérouler normalement s'il est éliminé complètement de l'alimentation. Il est alors question de seuil de tolérance pour chaque enfant, celui-ci diffère d'un individu à l'autre en fonction du niveau d'activité de l'enzyme présente. Par conséquent, la quantité de Phe qui peut être consommée à partir de l'alimentation, devra être adaptée aux besoins spécifiques de chaque enfant.

La tolérance est définie par la quantité maximum de Phe que le patient peut consommer tout en restant dans l'intervalle de **2 à 5 mg/dl** (120 à 300 $\mu\text{mol/l}$) de Phe sanguine. En moyenne, pour une PCU classique, la tolérance est inférieure à 350 mg/J, mais plus la PCU sera sévère, plus la tolérance sera faible : 200-300 mg/J pour les formes sévères, 750 à 1000 mg/j pour les formes modérées. La tolérance acquise à l'âge de 4 ans est considérée comme la valeur de référence. C'est cette valeur qui sera utilisée comme « norme » pour un désir de grossesse d'une future maman phénylcétonurique. Des études plus récentes indiquent cependant que la tolérance en Phe d'un individu peut être prédite dès l'âge de 2 ans (avec une tolérance aux âges de 2 ans $\frac{1}{2}$ et de 10 ans qui semble être corrélée) (F. van Spronsen et al. 2009)

Des formules nutritionnelles spécifiquement élaborées pour la PCU existent. Elles contiennent tous les AA nécessaires à la croissance de l'enfant, excepté la Phe, qui sera

amenée sous forme entière, en petites quantités, par un régime alimentaire adéquat. L'apport calorique souvent insuffisant dans ces régimes devra être complété par des produits hypoprotidiques et un apport en micronutriments.

En résumé, la normalisation des concentrations en Phe se fait grâce à quatre points clés :

- Un **régime dépourvu de Phe** (la Phe représente 5% des protides animaux et 3,5 à 4% des protides végétaux, excepté les pommes de terre où le taux est de 5%)
- Un apport de tous les autres AA, par la consommation d'un **mélange d'AA** dépourvu de Phe, permettant la synthèse protéique.
- Un apport en **vitamines, minéraux et oligo-éléments** adéquat, généralement assuré par les substituts d'AA directement enrichis en ces éléments.
- Un apport énergétique glucido-lipidique adapté aux besoins de l'enfant pour que celui-ci anabolise les protéines en utilisant la Phe. Ceci, grâce aux **aliments hypoprotidiques**.

1.2. Mise en place du régime

Il existe des divergences d'opinions à travers le monde en ce qui concerne les valeurs de phénylalaninémie au-delà desquelles un traitement nécessite d'être mis en place pour optimiser la croissance et les fonctions cognitives des jeunes patients. Un consensus a cependant été trouvé entre les pays d'Europe et les Etats-Unis selon lequel, la restriction alimentaire devrait être mise en place et maintenue jusqu'à la confirmation du diagnostic, pour tous nouveau-né présentant une HPA avec des valeurs supérieures à 400-600 $\mu\text{mol/L}$ (6,7-10 mg/dl).

Aux Etats-Unis, une question se pose sur l'initiation d'un traitement chez les patients qui présentent une HPA, dont les concentrations ne dépassent jamais le seuil de 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dl). Pour ce groupe d'individus, l'utilisation du rapport Phe/Tyr a été proposée comme

facteur décisif à l'instauration du régime, bien que les variations diurnes de la Tyr tendent à fausser les résultats.

L'âge d'initiation au régime n'a cessé de diminuer au fil des années pour atteindre une valeur moyenne de 14 jours en 1996 (Abadie et al. 2001)

Le bilan 2013 de l'AFDPHE rapporte quant à lui ; un âge médian au diagnostic de 9.5 [8 - 11] jours avec un démarrage du régime à 10 [9 – 12] jours pour les PCU classiques. Chez les PCU atypiques, on observe que l'âge au diagnostic et la mise en route du traitement sont légèrement plus tardifs, respectivement 14 [8.5 – 17] jours et 15 [13.5 – 19.5] jours, avec une plus grande variabilité de l'âge au traitement (AFDPHE 2015)

L'analyse de la cohorte Rouennaise sur ce point clé de la prise en charge de la maladie, a permis de confirmer des disparités quant aux types d'HPA (*Cf PARTIE II : Etude*)

1.3. Suppression et réintroduction de la phénylalanine

En général, chez le nouveau-né, l'allaitement maternel ou l'allaitement par les laits industriels devra être interrompu sur une courte période (environ 72 heures) pour permettre une réduction rapide de la concentration de Phe. Pendant ce temps, l'enfant sera nourri avec des formules PCU spécialisées, dépourvues totalement de Phe. Lorsque les niveaux de l'AA commencent à diminuer, l'alimentation par le lait maternel ou par des préparations nutritionnelles pour nourrissons répondant aux normes, sera réintroduite progressivement en combinaison avec des formules de PCU jusqu'à atteindre l'intervalle cible de stabilité de la concentration sanguine en Phe.

Du fait que les formules PCU soient complètement dépourvues de Phe, la consommation comme seule source de nutrition de ces formules, ne sera pas utilisée au long terme (pas plus de 24 à 48 heures).

La réintroduction se fait par un apport de 140 mg/jour qui sera augmenté par palier de 20 mg selon les valeurs biologiques quotidiennes du patient.

A savoir que :

- 100ml lait maternel apporte 50mg de Phe
- 100ml de lait de vache apporte 150mg Phe
- 100mg de lait industriel apporte une quantité variable en Phe selon la composition de la marque choisie.

Avec allaitement maternel	Sans allaitement maternel
4 tétés de 90ml	52g de PKU anamix infant
+ 2 biberons sans Phe avec PKU anamix infantR <i>en alternance avec les tétés</i>	32g Nidal Novaia 1R
+ un biberon à 220kcal comprenant :	480 ml d'eau ajoutée
▪ 35g de PKU anamix infantR	100kcal/kg
▪ 5g de dextrine	2g d'AA/kg
▪ 170ml d'eau ajoutée	2,3 g/kg d'équivalent protidique

Tableau 9 : Exemple de régime à 180mg de Phe et 100kcal/kg pour un nourrisson de 4kg

(De Lonlay et al. 2013)

La valeur de l'apport quotidien en AA est obtenue lorsque les analyses biologiques en Phe restent stables dans la norme recommandée : c'est le « seuil de tolérance » du patient.

1.4. Le sevrage des nourrissons atteints de PCU

Lorsque le nourrisson est allaité, le problème du sevrage se pose. Le sevrage est une étape cruciale dans le développement de la petite enfance. Une grande variété d'aliments est introduite avec de nouveaux goûts et de nouvelles textures. Pour les enfants atteints de PCU cette transition est extrêmement contrôlée ; une mauvaise gestion du processus de sevrage impliquerait un refus de l'enfant de consommer des aliments pauvres en Phe, ce qui aurait un impact sur le maintien futur des concentrations sanguines de Phe.

Lors de la 54^{ème} Assemblée mondiale de la santé en 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise un sevrage du nourrisson dès l'âge de 6 mois.

- A cet âge, l'introduction d'aliments solides est recommandée, afin de diminuer le risque de néophobie alimentaire et de promouvoir l'acceptation de la nourriture
- Entre 6 et 12 mois, une seconde source concentrée en protéines (sans Phe) est nécessaire. A l'origine sous forme de liquide, ce complètement peut rapidement affecter l'appétit en raison d'une administration en trop grande quantité pour couvrir la totalité des besoins. La forme « pâte » peut être préférée et améliore le développement de l'alimentation. (MacDonald et al. 2012)

1.5. Eléments du traitement diététique

1.5.1. Régime hypoprotidique

1.5.1.1. Eléments de base

L'introduction de la Phe de façon naturelle (par l'alimentation) chez un enfant phénylcétonurique se fait de façon très progressive :

- Chez le nourrisson, du 1^{er} jour de l'instauration du régime alimentaire jusqu'au 5^{ème} mois, les besoins en Phe sont apportés par le lait maternel ou par des laits industriels 1^{er} âge (*cf partie VII. 1.3*).
- Chez l'enfant, après la diversification alimentaire, l'apport en Phe se fera uniquement par les fruits, les légumes et les pommes de terre dont la teneur en Phe n'excède pas 5%. En revanche, les aliments riches en protéines tels que les viandes, poissons, œufs, pain, légumineuses... sont fortement limités en raison de leur teneur importante en Phe.

Les aliments riches en calories : glucides et lipides n'apportent pas du tout de Phe, cependant une consommation en trop grande quantité de ces aliments peut conduire à de mauvaises habitudes hygiéno-diététiques et à un gain de poids excessif.

Les médicaments et les aliments contenant de l'aspartam sont interdits. Bien que la plupart des médicaments ne sont pas contre-indiqués avec la PCU, certains sont sucrés avec de l'aspartam, un édulcorant naturel qui est une réelle source de Phe. L'information de la maladie PCU à tout professionnel de santé et la vérification par celui-ci de la composition de chaque spécialité pharmaceutique doit se faire à chaque prescription et dispensation.

Une liste des médicaments commercialisés en France contenant de la Phe ou un de ses précurseurs en tant que principe actif ou excipient, est donnée par l'association de patients atteints de PCU : les « feux follets » ou sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr.

Aliments totalement interdits avant 10 ans		Aliments contrôlés	Aliments permis à volonté	
Origine animale	Origine végétale		Lipides	Glucides
Viandes	Céréales et dérivés <i>Pain, biscottes, pâtisseries, gâteaux secs, riz, semoule...</i>	Lait maternel, laits 1^{er} âge	Corps gras (huile, beurre...)	Sucre sous toutes ses formes
Poissons <i>Y compris en conserve : thon, anchois, sardines...</i>				Confiture, gelées (sans gélatine), miel
Œufs	Fruits secs ou oléagineux <i>Amandes, noix, noisette, pistache, olive, graines...</i>	Sirops et sodas (non édulcorés à l'aspartam)		
Charcuterie <i>Jambon, saucisson, rillettes, pâtés...</i>		Certaines farines : Maïzena®, tapioca, arrow root		
Lait et produits laitiers <i>Fromages, yaourts, flans, glaces...</i>	Légumes secs <i>Lentilles, pois, pois chiches, fèves, haricots...</i>	Vermicelles de soja		
Gélatine		Aliments hypoprotidiques sous forme de : pâtes, riz, semoule, pain, farine, gâteaux...		
Friandises <i>Nougat, caramel au lait, meringues, pâtes de fruits et confiseries à base de gélatine...</i>	Chocolat	Pomme de terre, légumes verts		Condiments <i>Sel, poivre, vinaigre, épices...</i>
Bouillon concentrés de viande <i>viandox</i>			Pour les recettes de cuisine : tenir compte de la quantité de Phe de chaque ingrédient	

Tableau 10 : Répartition des aliments naturels en 3 catégories en fonction de la composition en protéines et de leur valeur nutritionnelle.

Adapté d'après (De Lonlay et al. 2013)

1.5.1.2. Système de parts de Phe

Pour faciliter l'apprentissage du régime, un système de « parts en Phe » peut être expliqué aux patients et à leurs parents. Ce système consiste à déterminer une équivalence entre la Phe amenée par l'alimentation et l'aliment consommé. Ainsi, une part à 20mg de Phe correspond à un poids variable en gramme, d'aliments selon sa composition en Phe :

1 Part = 20mg Phe

L'avantage majeur est une variabilité de l'alimentation, en contrepartie, cela impose la pesée des aliments à chaque repas. (*ANNEXE 4 : Tableau de la teneur en Phe des fruits et légumes en système de parts de Phe*).

Dans ce cas, la tolérance du patient se décompose non pas en mg/jour de Phe, mais en nombre de parts/jour à répartir tout au long de la journée.

Au Royaume-Uni, l'unité de référence utilisée est le nombre de cups/J (« HAS : Haute Autorité de Santé » 2015).

1.5.1.3. Aliments alternatifs hypoprotidiques

Une option alternative, afin d'augmenter la variabilité alimentaire, est de substituer les produits autorisés sous le régime de la PCU, par des aliments médicaux spéciaux à très faible teneur en protéines. Ceci permet d'atteindre les apports énergétiques sans pour autant augmenter les apports en protéines.

Ce sont des aliments diététiques, conçus spécifiquement pour être administrés dans des régimes comme celui de la PCU, qui possèdent des caractères organoleptiques similaires aux aliments basiques qui sont sévèrement restreints.

Au cours de la dernière décennie les variétés et la palatabilité (*caractéristique de la texture des aliments agréables au palais*) de ces produits diététiques s'est largement améliorée et a permis une meilleure qualité de vie pour un grand nombre d'individus atteints de PCU.

La commercialisation de ces produits se fait par les fabricants Cambrooke Aliments (www.cambrookefoods.com) et Corp (www.dietforlife.com) qui mettent à disposition ces

aliments sur internet. Mais le prix reste très onéreux par rapport aux aliments équivalents plus riches en protéines. (Casey 2013).

En France tous ces produits sont proposés par l'AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé.

Des livres de cuisine et le site www.nutricia.fr proposent des recettes à faible teneur en protéines, ce qui offre un autre moyen de varier l'alimentation tout en respectant le régime de la PCU. (Saruggia et Wenz 2015)

1.5.2. Les mélanges d'acides aminés : formules PCU

Initialement, le développement clé d'une protéine alimentaire sans Phe a été réalisé par hydrolyse acide de la caséine, suivie d'un traitement au charbon actif pour en retirer la Phe.

Aujourd'hui, la source principale de protéines alimentaires pour les patients atteints de PCU est apportée par l'administration de mélanges d'AA synthétiques dépourvus de Phe (associées à une consommation faible de fruits et de légumes, source de Phe.). Ces mélanges se prennent en quatre prises quotidiennes au moment des repas et se présentent sous différentes formes : poudres, liquides prêts à l'emploi ou comprimés variables dans leur texture et leur goût que l'on modifie éventuellement à l'aide d'arômes artificiels.

Les mélanges d'AA permettent en plus de couvrir les apports recommandés en vitamines, minéraux et oligo-éléments (sauf pour la spécialité Phlexy10). Il faut donc tenir compte de la divergence des apports énergétiques selon le mélange d'AA administré. (***ANNEXE 5 : Composition des différentes formules PCU existantes, en fonction de l'âge du patient***).

NUTRICIA Nutrition Clinique propose pour la PCU une gamme large et variée de mélanges d'acides aminés :

- pour le nourrisson (de 0 à 1 an) :
 - PKU Anamix Infant (arome : neutre)
- pour les enfants (de 1 à 10 ans) :

- PKU Anamix Junior (aromes : neutre, chocolat et vanille)
- PKU 2-mix
- XP-Maxamaid
- pour les enfants/adolescents/adultes :
 - Phlexy 10 (à partir de 1 an)
 - Add-Ins (à partir de 8 ans)
 - PKU 2-Activa tomato (à partir de 8 ans)
 - PKU 2-shake chocolat (à partir de 8 ans)
 - PKU 2-shake fraise (à partir de 8 ans)
 - PKU 2-fruta (arome fruits rouges) (à partir de 8 ans)
 - PKU 3-shake café (à partir de 15 ans)
 - XP-Maxamum (aromes : neutre, orange) (à partir de 8 ans)
 - PKU 2-secunda (à partir de 8 ans)

D'après (Nutricia 2015)

Les formules de PCU infantiles sont utilisées durant la première année de vie avec en plus, l'apport d'aliments complémentaires, introduit chez l'enfant à partir de 6 mois. Après l'âge d'1 an, les enfants changent généralement leur alimentation pour s'orienter vers des formules diététiques plus appropriées, et ceci tout au long de l'enfance et jusqu'à l'âge adulte. Bien qu'infantile, les formules PCU contiennent tous les macro et micronutriments (mis à part la Phe) nécessaires au bon développement de l'enfant. Les formules destinées aux patients plus âgés, sont beaucoup plus variables dans leur composition. (Casey 2013)

La forme galénique des substituts protéiques, varie elle aussi selon l'âge du patient. Dans la pratique, des petites quantités sous forme de pâte ou de gel commencent à être introduites chez l'enfant à partir de 6 mois, pour remplacer progressivement la forme liquide. Cette forme gel est l'étape intermédiaire pour l'introduction, vers l'âge d'un an, des produits solides. (Ce changement de consistance évite l'administration de trop grands volumes à l'enfant ce qui pourrait l'écoeurer avant même d'avoir ingéré la totalité de ses besoins en protéines journaliers. (MacDonald et al. 2012))

Chez les nourrissons atteints de PCU, les directives britanniques (*Le United Kingdom Medical Research Council Working Party of PKU*) suggèrent un apport total d'acides aminés de 3g/kg/J avec une composition suffisante pour fournir 100-120mg/kg/J de Tyr. Ceci se traduit par un apport total en AA de 6 à 12g/Jour pour les nouveau-nés de 2-4kg, puis une augmentation des apports de 21-30g/Jour, par palier de prise de poids de 7-10kg. Cette valeur de 3g/kg/J est supérieure d'environ 30% par rapport aux exigences requises pour les nourrissons non atteints de PCU, en raison d'une utilisation de L-amino-acides, appauvris en protéine, dans les substituts protéiques. (MacDonald et al. 2012)

Les exigences de nutrition évoluent en fonction de la croissance de l'enfant, et les recommandations d'alimentation sont généralement faites par les médecins et les diététiciens ayant une bonne expérience de la gestion de la PCU.(Casey 2013)

Age	Besoins en protéines g/kg	Besoins minimum en Phe, mg/kg	Apports tolérés en Phe, mg/j	Energie	
				Kcal/kg/j	Kcal/j
0-6 mois	3-3,5	20-70	-	95-145	
7-12 mois	2,5-3	10-35	-	80-135	
1-3 ans	2-3	NA	200-400		900-1800
4-6 ans	2	13-20	210-450		1300-2300
7-10 ans	2	13-20	220-500		1650-3300
Hommes					
11-14 ans	2	NA	225-900		2000-3700
15-18 ans	2	NA	295-1100		2100-3900
≥ 19 ans	NA	4,6-13,6	290-1200		2000-3300
Femmes					
11-14 ans	2	NA	250-750		1500-3000
15-18 ans	2	NA	230-700		1200-3000
≥ 19 ans	NA	4,6-13,6	220-700		1400-2500

Tableau 11 : Apports recommandés en protéines, énergie et Phe chez les patients PCU

NA : il n'existe aucunes données suffisantes pour établir des recommandations pour ce type d'âge (MacLeod et Ney 2010b)

L'utilisation immédiate des AA de ces formules PCU, pour la synthèse endogène de protéines, est influencée par divers facteurs :

- Taux de digestion et d'absorption des AA dans le sang
- Présence simultanée de tous les AA essentiels
- Apport adéquat d'énergie et d'azote total pour supporter le coût métabolique de la synthèse protéique.

Lorsque la majorité des protéines est apportée par un mélange d'AA synthétiques, les besoins protéiques de ces consommateurs augmentent significativement, comparé à un apport de protéines entièrement d'origine naturelle. Ceci à cause d'une absorption rapide des AA qui diminue leur disponibilité pour la synthèse protéique. Afin de palier ce phénomène, de nouvelles thérapeutiques voient le jour. Par exemple, une supplémentation en acides aminés neutres à longue chaîne (LNAA) permet à la fois d'augmenter la diversité alimentaire et de potentialiser la pénétration cérébrale (*Cf partie VII. 2.2.*).

1.5.3. Vitamines, minéraux et oligoéléments

Vitamines, minéraux et oligo-éléments sont aussi essentiels au bon fonctionnement de l'organisme et doivent être apportés en complément du régime pauvre en Phe. Ces nutriments sont généralement, directement inclus dans les mélanges d'AA grâce à des formules enrichies ; (bien que certaines formules, n'en contiennent pas) de façon à améliorer leur goût. La composition précise de chaque formule PCU doit être connue avant l'administration au patient, de manière à éviter la survenue d'un quelconque déficit qui pourrait être néfaste pour la santé et le quotidien du patient. (***ANNEXE 6 : Supplémentation énergétique : Mélange de vitamines et minéraux.***)

Carnitine, sélénium, cuivre et zinc sont les principaux nutriments à administrer en complément, en raison d'un faible taux plasmatique chez les individus atteints de PCU sous régime sans Phe.

Vitamines B6, B9 et B12, vitamine A, Calcium, et Fer sont eux aussi à apporter à l'alimentation pour éviter la survenue d'un déficit. Cependant, même avec un apport ferrique supplémentaire, des études montrent une augmentation des anémies ferriprives chez les patients phénylcétonuriques. (MacLeod et Ney 2010b).

1.5.4. Apport énergétique glucido-lipidique

La composition glucido-lipidique du régime PCU, diffère comparée au mode nutritionnel traditionnel. L'énergie totale est apportée par 20-25% des lipides pour un régime pauvre en Phe, contre 30-35% pour une l'alimentation classique. Cette diminution s'explique par une faible consommation des produits qui sont à l'origine des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) tels que les viandes, les poissons et les produits laitiers.

Il existe deux sources principales de AGPI-LC dans l'organisme humain :

- L'apport alimentaire
- La synthèse endogène de leurs métabolites essentiels : l'acide linoléique (LA) et l'acide α -linoléique.(ALA) (**Figure 12**).

Cependant, la synthèse endogène de l'acide arachidonique (AA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) est limitée, par conséquent un apport moindre en AGPI-LC dans le régime de la PCU amène à de potentielles carences.

De plus, un effet inhibiteur des métabolites de la Phe sur la synthèse de DHA endogène est suspecté dans la PCU.(Lohner, Fekete, et Decsi 2013).

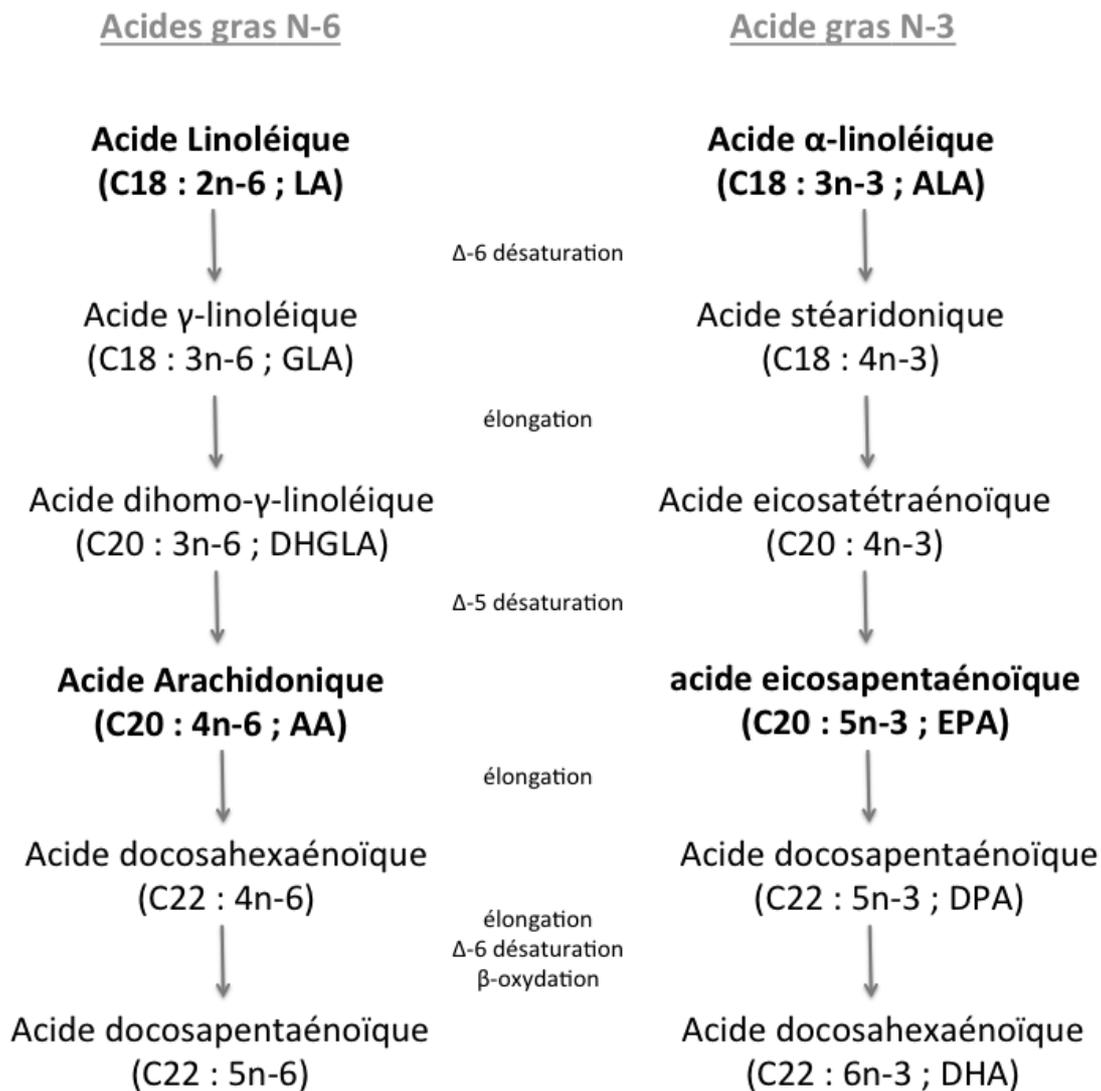


Figure 12 : Métabolisme des acides gras n-3 et n-6.

Adapté d'après (Lohner, Fekete, et Decsi 2013)

De façon générale les AG de la famille n-3 : l'acide docosahexaénoïque, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide linoléique, sont en concentrations plus faibles, par rapport aux acides gras de la famille n-6 tels que : AA, LA.

De ce fait, un apport complémentaire en AGPI-LC par des huiles contenant du DHA : huile d'olive de colza ou de noix, ou des produits diététiques spécifiques aux patients atteints de PCU enrichies en AGPI-LC n-3 et n-6, sont un excellent moyen pour rééquilibrer et maintenir les taux des acides gras n-6 et des acides gras n-3. (MacLeod et Ney 2010b)

1.6. Elargissement de régime

L'élargissement du régime peut être mis en place chez le patient PCU lorsque les principaux risques de survenue de symptômes neurologiques sont écartés.

Cet élargissement permet aux patients, de consommer un nombre plus important d'aliments classiques et d'améliorer leur qualité de vie sociale, tout en restant vigilant sur l'apport protéique.

Dans un premier temps : les fruits et les légumes seront consommés à volonté, puis, l'introduction du riz, des pâtes et du pain suivra. Les laitages, à l'origine interdits pourront être amenés en petites quantités, mais les viandes, poissons, volailles et œufs resteront eux proscrits de l'alimentation.

Les mélanges d'AA en complément de l'alimentation, sont maintenus chez les adolescentes et les jeunes femmes en âge de procréer afin de répondre à un apport satisfaisant en vitamines, minéraux et oligo-élément pour leur grossesse future.

Une question subsiste quant au maintien d'une consommation quotidienne des LNAA, dans le but de réduire la concentration en Phe dans le cerveau et diminuer la survenue de symptômes neurologiques.

Un point unanimement admis est le fait de maintenir un régime strict jusqu'à l'âge de 10-11ans (entrée au collège), après quoi, un principe de libération contrôlée du traitement diététique peut être envisagé. Néanmoins, de grandes divergences sur les recommandations persistent selon les pays : entre l'âge de 11-20ans, la fourchette des taux thérapeutiques reste stricte en Angleterre et en Irlande, alors qu'aux Etats-Unis, en Allemagne et en France la marge est plus souple.

En France, à l'âge adulte, des concentrations en Phe plasmatiques $< 900-1200 \mu\text{mol/L}$ (15-20 mg/dL) sont recommandés, mais ne concernent en aucun cas les jeunes femmes en désir de grossesse.

Age	Phénylalaninémie en $\mu\text{mol/L}$			
	Royaume-Uni	Allemagne	France	Etats-Unis
Naissance	> 400	> 600	> 600	> 600
Jusqu'à 10 ans	120-360	40-240	120-360	120-360
10-12 ans	< 480	< 600	< 900	120-360
12-20 ans	< 480	< 600	< 900	120-600
> 20 ans	< 700	< 1200	< 900-1200	120-900
Grossesse				120-360

Tableau 12 : Phénylalaninémie recommandée en fonction de l'âge en Europe et aux Etats Unis.

(MacLeod et Ney 2010b)

Un élargissement réussit correspond donc, à une alimentation variée avec des aliments communs, tout en maintenant des concentrations en Phe inférieures à 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/L}$).

1.7. Arrêt du régime

Pour un grand nombre de patient un élargissement du régime ne suffit pas ; il reste encore beaucoup trop contraignant à vivre au quotidien, et l'arrêt du régime se fait rapidement.

Avant 1990, l'âge médian d'arrêt du régime était de 6 ans. Après 1990, le maintien du régime jusqu'à l'entrée en classe secondaire (soit un âge de 8 - 10ans) était largement conseillé. (Abadie et al. 2001)

Les tendances actuelles tendent à préconiser un relâchement alimentaire après 10-11ans tout en maintenant des concentrations en Phe inférieures à 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/L}$) après l'âge de 20ans. (De Lonlay et al. 2013)

Le régime hypoprotidique reste le traitement de choix et prédomine encore aujourd'hui malgré l'émergence de nouvelles thérapeutiques. Ce traitement devrait se poursuivre durant toute la vie de l'individu atteint de PCU, pour éviter les effets cliniques indésirables, les modifications cérébrales identifiables à l'IRM et pour promouvoir un développement cognitif normal.

Le rapport de 2011 de l'Agence de recherche et de qualité pour la santé humaine situé à Rockville, Washington aux USA (Agency for Healthcare Research and Quality : AHRQ) soutient l'importance d'un maintien du régime à vie ; avec des concentrations en Phe entre 120 et 360 $\mu\text{mol/l}$ (2 et 6 mg/dl). (Lindegren et al. 2012) .(Camp et al. 2014). Cette surveillance est d'autant plus importante pour les jeunes femmes PCU, qui, à la vue d'une grossesse future, devront reprendre un régime strict comprenant un mélange d'AA, bien moins appétent que les aliments de base.

L'objectif général de la gestion de l'alimentation de la PCU, est de prévenir les complications associées à une PCU non traitée. Lors de l'arrêt du traitement ; un risque de dégradation de l'état nutritionnel, des déficits neuropsychologiques et psychosociaux et une qualité de vie compromise ont été observés chez tous les individus atteints de PCU, même si au départ ces patients étaient tous bien traités. Des symptômes physiques et psychiques apparaissent lorsque le traitement est supprimé, abandonné et/ou élargi pendant l'enfance, au début de l'adolescence, et même à l'âge adulte. (Waisbren et al. 2007) (*Cf partie VI. Tableau clinique*). En outre, un maintien du régime et une consommation de fruits et de légumes favorisée, peuvent supposer une meilleure hygiène de vie chez les patients atteints par rapport à leurs confrères sains. Mais cette restriction alimentaire peut avoir une limite, car elle amène par ailleurs, à des troubles du comportement alimentaire. (Antisdel et Chrisler 2000)

2. Thérapeutiques émergentes

2.1. Tétrahydrobioptérine ou BH4

2.1.1. Place de la BH4 en tant que traitement.

Comme dit précédemment la BH4 est, chez l'Homme, un co-facteur essentiel d'une part pour un grand nombre d'activités enzymatiques (y compris pour la *PAH*) et d'autre part pour le métabolisme des catécholamines, la sérotonine et l'oxyde nitrique dans le SNC.

Cliniquement, une réduction significative des concentrations en Phe sanguine a été observée chez certains patients atteints d'hyperphénylalaninémie, après l'administration par voie orale de BH4, ce qui soulève la perspective de la pharmacothérapie par voie orale de la PCU.(Blau et Fiege 2007). Le dichlorhydrate de saproptérine : KUVAN® (Laboratoire Merck Serono, Allemagne) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique BH4.

La BH4 traverse la BHE avec un transport dose-dépendant pour stimuler la synthèse des amines biogènes dans le SNC.

La réactivité au traitement par BH4 varie grandement selon la gravité de la pathologie : une réactivité de 10% est observée chez les patients atteints de PCU classiques sévères, contre 80% pour les PCU légères. Bien que le génotype ne puisse pas prédire à 100% la réactivité au BH4, l'activité de la *PAH* résiduelle est fortement associée au phénotype « BH4 sensible ». La PCU sévère classique ne répond pas ou très peu au traitement par BH4 (Zhang et al. 2005).

Grâce à ses propriétés en temps que molécule chaperonne et à un apport exogène, la BH4 permet, chez les patients répondeurs, de :

- Neutraliser les protéines mutantes par fixation sur un site anormal de la *PAH*
- Augmenter l'expression protéique de la *PAH* par interaction avec le gène de la *PAH*
- Contribuer au bon repliement de la *PAH*

- Promouvoir le métabolisme normal de la Phe par augmentation de l'hydroxylation en Tyr
- Abaisser les concentrations sanguines en Phe. (Heintz, Cotton, et Blau 2013) (Kure et al. 2004)

2.1.2. Réponse au traitement

2.1.2.1. Critères de réponse

Les critères utilisés pour la mesure de la réponse à la BH4 sont :

- La réduction des niveaux sanguins en Phe
- L'augmentation de la tolérance de la Phe alimentaire
- L'amélioration des résultats psychologiques

Une réduction de 30% des concentrations sanguines de Phe est le critère le plus utilisé pour prédire une réponse positive à la BH4.(Blau 2008) (*Cf Test de charge partie V.3*)

Des études proposent cependant la tolérance en Phe comme mesure de référence de la réponse à la BH4, car une diminution du niveau de Phe sanguin seule ne permet pas de refléter le bénéfice engendré par une augmentation des apports en protéines naturelles. En effet une augmentation de la tolérance de 300-400mg/jour avec le traitement à la saproptérine, permet une libération de l'apport de protéine naturelle, ce qui améliore l'état nutritionnel et la croissance du patient.(Singh et Quirk 2011)

2.1.2.2. Test de l'haleine

Bien qu'il n'existe pas de test standard à la réactivité au BH4 et que la majeure partie des pays d'Europe utilise le test de charge en systématique, d'autres tests sont possibles et permettent de palier le plus important des inconvénients du test de charge : les répondeurs lents.

Le test de l'haleine est la seule méthode non invasive, qui permet de mesurer, in vivo, l'activité de la *PAH*. Cette méthode a été utilisée en recherche pour la détermination de la réponse à la BH4 (Lehmann et al. 1986). Le principe de ce test est d'administrer au patient de la Phe marquée au carbone 13. La formation de $^{13}\text{CO}_2$ dans les 60 minutes après l'ingestion est mesurée, et est le reflet de la quantité de Phe absorbée et oxydée dans le foie. Ainsi, les mesures du taux de $^{13}\text{CO}_2$ produit par l'activité enzymatique résiduelle et les modifications dans l'activité de *PAH*, après administration de BH4, sont des indicateurs de réponse au BH4.

Ce test devrait être considéré comme un test respiratoire de base, lorsque les patients suivent un régime restrictif et que leurs concentrations sanguines en Phe sont faibles. De plus, ce test permet une mesure de la réactivité au BH4 sans les risques de confusion qui se présentent avec les autres tests traditionnels, mais malheureusement sa disponibilité reste encore très faible.

2.1.2.3. Réponse au traitement par BH4 au long terme

Des rapports suggèrent que la réponse initiale positive au test de charge, doit faire l'objet d'une surveillance à plus long terme pour confirmer son efficacité. L'objectif principal du traitement par BH4 au long terme, est l'augmentation significative du niveau de tolérance tout en maintenant un bon contrôle métabolique. (Hennermann et al. 2012)

2.1.3. Instauration du traitement selon le profil du patient

BH4 est administré dans un premier temps à une dose de 20 mg/kg/j chez tous les patients.

En hospitalisation :

- les patients pour lesquels le régime hypoprotidique et la supplémentation en AA peuvent être arrêtés, réduiront les doses de BH4 par tranches de 100mg/J, une ou deux fois par semaine, jusqu'à atteindre une dose finale de 5 -10 mg/kg/J.
- Les patients pour lesquels la supplémentation en AA doit se poursuivre, la BH4 est lentement titrée à des doses non relatives à la prise de poids.

Cependant, la dose de BH4 n'est pas réduite si les concentrations de Phe sont maintenues dans la plage recommandée en fonction de l'âge et du type de PCU du patient.

2.1.3.1. Chez le nouveau-né

Lorsqu'une PCU est diagnostiquée chez le nouveau-né, un test de charge est rapidement effectué afin de déterminer si celui-ci est « BH4 sensible ».

Les nourrissons directement traités à la BH4, normalisent leur Phe sanguine beaucoup plus rapidement que leurs homologues traités seulement par un régime diététique. De ce fait, une charge en BH4 peut être un réel bénéfice chez l'enfant dont les concentrations en Phe restent significativement élevées durant la période néonatale. Des rapports de cas suggèrent qu'un traitement chez l'enfant par BH4 tout au long du régime alimentaire, permet un meilleur contrôle biologique et un apport en protéines naturelles plus important. Cependant, étant donné qu'aucune limite d'âge n'a été fixée pour l'administration du Kuvan®, certains médecins et patients restent réticents quant à l'utilisation de cette spécialité chez le jeune malade. (D'après Vidal 2015)

2.1.3.2. Chez le patient non traité ou après un abandon précoce du régime

L'instauration d'un traitement par saproptérine dans cette population de patient est envisagée afin de diminuer et de stabiliser rapidement les concentrations sanguines en Phe. De plus l'administration de BH4 chez les patients avec un profil de PCU légère, permet une amélioration des signes cognitifs et psychiatriques.

2.1.4. Spécialité pharmaceutique : KUVAN®

2.1.4.1. Indications

Actuellement le seul médicament indiqué dans le traitement de cette pathologie, le KUVAN® a été synthétisé en 1999, et a obtenu une AMM Européenne en 2008 dans l'indication suivante : « Traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'adulte et l'enfant âgé

de 4 ans et plus, atteints de PCU qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement », ainsi que « Traitement de l'HPA chez les adultes et les enfants quelque soit leur âge atteints du déficit en BH4, qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement » (D'après Vidal 2015).

2.1.4.2. Posologie et modalités d'administration

Sous ces indications, la posologie du traitement consiste en une prise quotidienne le matin ou en deux prises par jour, à une dose de 10 mg/kg/J associés à un régime hypoprotidique pour en améliorer l'absorption. L'heure de prise devra être la même chaque jour. Selon la réponse de chaque individu, la posologie peut varier entre 5 à 20 mg/kg/J. Kuvan® est disponible en comprimés de 100mg. La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Chaque ajustement de posologie dans l'intervalle de 5 à 20 mg/kg/j impose une mesure des taux sanguins de Phe et de Tyr une à deux semaines après la modification posologique, et une surveillance médicale. Les comprimés prescrits doivent impérativement être dissous dans une quantité suffisante d'eau :

- Dose de Kuvan® inférieure à un comprimé de 100 mg : équivalence dose et quantité d'eau. (exemple : 50mL d'eau pour 50 mg de Kuvan®)
- Posologie pédiatrique : nombre de comprimés prescrit à dissoudre dans 120mL d'eau
- Posologie adulte : nombre de comprimés prescrit à dissoudre dans 120 à 240mL d'eau.

Les comprimés ne peuvent pas être avalés directement mais peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. Une fois la solution préparée la prise doit se faire maximum dans les 15 à 20 minutes suivantes.

Des maux de tête et une rhinorrhée sont les deux effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements et une hypophénylalaninémie, peuvent survenir en début de traitement. Un effet rebond, par

élévation des concentrations en Phe plasmatiques supérieures à celles constatées avant la mise en place du traitement, est possiblement observé.

Le KUVAN[®] n'est contre-indiqué qu'en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation du KUVAN[®] chez les patients de moins de 4 ans, les patients âgés de plus de 65ans, et chez l'insuffisant rénal ou hépatique. En effet, aucune étude spécifique n'a encore été réalisée pour ces catégories d'âge. De plus, des précautions sont à prendre en cas d'administration au cours de la grossesse, seule une impossibilité pour la mère de maintenir des concentrations en Phe dans l'intervalle recommandé, avec un régime seul, permettra le recours au BH4 pour le bon développement fœtal. KUVAN[®] ne sera pas utilisé au cours de l'allaitement.

Il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation concomitante du KUVAN[®] avec :

- Donneurs de Monoxyde d'azote NO (trinitrate de glycéryle, dinitrate d'isosorbide, molsidomine,)
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5
- Minoxidil
- Lévodopa (possible augmentation de l'irritabilité et de l'excitabilité)

Le traitement oral par BH4 ne dispense en aucun cas d'une surveillance biologique des concentrations de Phe et de Tyr et un bilan nutritionnel annuel (de possibles cas de carence en vitamines et oligo-éléments, nécessitent selon la gravité, des apports complémentaires)

(« HAS-Haute Autorité de Santé » 2015)

L'arrêt du traitement par KUVAN® s'effectue uniquement sous surveillance médicale et peut nécessiter une modification du régime alimentaire pour maintenir les concentrations sanguines de Phe dans l'intervalle thérapeutique souhaité.

2.2. Acides aminés neutres

La supplémentation en acides aminés neutres (Large neutral amino acids : LNAA) : Arginine, Histidine, Leucine, Isoleucine, Lysine, Méthionine, Thréonine, Tryptophane, Tyrosine et Valine, est un autre traitement visant à réduire les concentrations de Phe dans la circulation sanguine et par conséquent dans le tissu cérébral. La Tyr et le Trp sont nécessaires pour la synthèse des neurotransmetteurs. La Phe est aussi un LNAA qui inhibe le transport à travers la BHE et le passage intestinal, des autres LNAA cruciaux par compétition pour le transporteur. La supplémentation en LNAA peut inverser cette inhibition et ainsi réduire la monopolisation du transporteur par la Phe qui verra son absorption intestinale et son entrée dans le cerveau, diminuées.

L'efficacité de la supplémentation en LNAA a été démontrée par une diminution du ralentissement d'activité de l'électroencéphalogramme, qui est observé lors de l'exposition prolongée du cerveau à de fortes concentrations en Phe. (Pietz et al. 1999)

La supplémentation en LNAA ne remplace pas l'alimentation, mais peut être utilisée en quantité mesurée, en parallèle du traitement diététique conventionnel ou avec un régime sans restriction chez les patients non conciliants, afin d'améliorer le contrôle métabolique et les déficits cognitifs des individus nés avant la mise en place du dépistage néonatal.

L'utilisation des LNAA est contre-indiquée lors de la grossesse et chez les jeunes enfants. De plus, des précautions sont à prendre chez les patients traités par des psychotropes car les LNAA ont une incidence sur les neurotransmetteurs.

LNAA fournit en moyenne 20-30% des besoins totaux en protéines (endogènes et exogènes) et subvient à 70-80% des besoins en protéines naturelles (F. van Spronsen et al. 2010) (Ahring 2010)

La plupart des produits actuellement disponibles ne contiennent ni minéraux, ni vitamines, et leur utilisation nécessite une surveillance particulière par biomarqueurs. L'état nutritionnel et l'apport en protéines sont contrôlés chez chaque individu, afin d'assurer des quantités suffisantes en acides aminés essentiels.

Deux produits existent actuellement, PreKUnil® et NeoPhe® à une posologie de 0,5g/kg/J, mais ne sont pas commercialisés en France.

2.3. Le Glycomacropéptide

Le glycomacropéptide (GMP), une protéine naturelle trouvée dans le lactosérum des fromages doux, est particulièrement bien adaptée au régime PCU car c'est la seule protéine alimentaire connue qui ne contienne pas de Phe. En contrepartie, le GMP contient une quantité importante de LNAA non toxiques : Isoleucine, Thréonine et Valine. La teneur en Thréonine et en Isoleucine, est 2 à 3 fois plus élevée que dans les autres sources de protéines naturelles. L'Arginine, l'Histidine, la Leucine, le Trp et la Tyr, en quantités trop faibles, doivent être apportés en supplément grâce à des compléments alimentaires médicaux utilisés dans la PCU (Ney et al. 2009)

Le GMP permet une croissance normale du jeune patient, avec une amélioration des contrôles métaboliques et une baisse significative des concentrations en Phe sanguines et cérébrales (Ney et al. 2008).

Contrairement aux AA synthétiques, le GMP a des propriétés fonctionnelles adaptées pour la fabrication d'aliments : une bonne stabilité à la chaleur et une solubilité en milieu acide. Ainsi

ce GMP est une alternative parfaite pour les patients ne devant pas consommer plus de 300mg/J de Phe.

En effet, les besoins protéiques sont couverts différemment selon le régime suivi :

- un régime à base d'AA,
 - 80% avec des AA synthétiques
 - 20% avec des protéines naturelles
- un régime à base de GMP complété avec une petite quantité d'AA,
 - 30% avec des AA synthétiques nécessaires pour compléter le GMP
 - 70% avec des protéines naturelles

La composition de ce régime, réellement plus proche physiologiquement d'un mode alimentaire normal, permet l'ingestion de protéines entières.

Deux avantages en découlent :

- favorisation de la synthèse protéique
- réduction de l'oxydation des AA du fait d'une absorption plus lente des AA issus des protéines entières.

Lors de leur administration, les produits qui incluent la GMP, fournissent une petite quantité en Phe allant de 2,5 à 5mg par gramme de protéine. Leur utilisation en complément d'un régime pauvre en Phe, devra donc tenir compte de la valeur de cet apport.

Ce nouveau traitement encore à l'étude, permet une augmentation de la palatabilité. Une amélioration de la nutrition par consommation de LNAA qui permettent de réduire l'absorption intestinale de Phe et ainsi contribuer à baisser la phénylalaninémie, et permet de plus d'augmenter la satiété. (MacLeod et Ney 2010b)

2.4. Phénylalanine ammonia lyase : PAL

Ce traitement, encore du domaine de la recherche, consiste à administrer en sous-cutané une enzyme ; la phénylalanine ammonia lyase (PAL). Elle catalyse la Phe en acide *trans*-cinnamique et en ammonium, produits non toxiques et éliminés dans les urines. Cette enzyme est utilisée par de nombreux organismes tels que les plantes, les champignons et les bactéries. La protéine PAL de la cyanobactérie *Anabena variabilis* s'est avérée être la meilleure candidate de part sa stabilité, sa cinétique favorable et sa résistance protéolytique. (Sarkissian et al. 2008). L'enzyme PAL pégylée recombinante de *A.variabilis* (*rAvPAL-PEG*) a donc été choisie par BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato en Californie pour la poursuite du développement clinique. Les essais de phase 1 ont fait preuve de son efficacité, et ceux de phase 3, chez l'Homme, sont actuellement en cours. Cependant, il est important de noter que la transformation normale de la Phe en Tyr, catalysée par la PAH ne doit pas survenir chez les patients traités par PAL-PEG, de ce fait, les patients restent exposés au risque d'un déficit en Tyr et d'un déséquilibre du rapport Phe/Tyr.

La thérapie par enzyme de substitution, est une nouvelle approche très prometteuse pour les adultes atteints de PCU incapables de poursuivre un régime alimentaire strict.

2.5. Thérapie génique

La PCU est causée pas une anomalie de l'activité de la PAH au niveau du foie, qui entraîne une élévation des concentrations en Phe dans le cerveau. Par conséquent, la transplantation hépatique afin de fournir un système d'hydroxylation de la Phe fonctionnel, serait une thérapeutique évidente, mais bien trop risquée et onéreuse.(Vajro et al. 1993)

La thérapie génique de repopulation du foie, avec des hépatocytes exprimant PAH, est une approche alternative bien moins invasive. Le succès de cette thérapie génique nécessite à la fois la présence d'un stimulus de la régénération des hépatocytes et d'un facteur de croissance sélectif aux hépatocytes du donneur. (Laconi et Laconi 2002).

Selon cet axe d'étude, de multiples travaux ont été réalisés chez les murins et ont permis de montrer une normalisation prolongée des concentrations de Phe chez les sujets traités. Les essais chez l'Homme sont actuellement en cours. (Harding 2008)

Deux autres méthodes de thérapie génique sont investiguées dans la correction permanente de la *PAH* :

- L'enzyme *PAH* exprimant de l'ADN circulaire non virale. (Viecelli et al. 2012)
- La constitution d'un système complet d'hydroxylation de la Phe. (Ding et al. 2008)

2.6. Molécules chaperonnes

Les protéines chaperons ont été co-découvertes par Arthur Horwich et Franz-Ulrich Hartl au début des années 1990.

Ces molécules se lient aux protéines naissantes, à la sortie des ribosomes pour leur permettre de prendre une configuration spatiale spécifique. De la même façon, elles inhibent certaines liaisons protéine-protéine indésirables pour la fonction. Elles permettent aussi de transconformer certaines protéines pour assurer le passage au travers des membranes comme la membrane interne des mitochondries. (R. Durand 1991)

Des molécules chaperonnes ont été récemment proposées dans le traitement de la PCU. Certaines variations de *PAH* conduisent à des anomalies de l'adressage des protéines (*trafficking*) et du repliement des protéines (*folding* des protéines). Des molécules chaperonnes stabilisent la protéine native, lui permettant d'effectuer les différentes étapes de maturation et de transfert intracellulaire post-traductionnelles. L'efficacité de ce type de traitement dépend du type de variation du patient. Il ne peut être envisagé que dans les variations entraînant une anomalie de la protéine de type « *misfolding* » (mauvais repliement des protéines). (Underhaug, Aubi, et Martinez 2012).

VIII. Suivi des patients PCU

1. Biologie

1.1. Phénylalaninémie

1.1.1. Surveillance de la concentration en Phe sanguine

Quelque soit la forme de la thérapie utilisée, son effet sur les niveaux en Phe dans le sang doit être surveillé pour éviter des changements imprévus de l'état métabolique.

Actuellement la surveillance biologique se fait par l'envoi d'un échantillon sanguin au laboratoire d'analyses. Au fil des années, le temps écoulé entre l'envoi de l'échantillon et l'obtention des résultats, a grandement diminué ce qui permet aux patients de faire eux-mêmes une surveillance métabolique à domicile sur papier buvard. La méthode consiste en un dépôt de deux tâches de sang sur papier buvard qui sera ensuite adressé par voie postale pour l'analyse au laboratoire référent.

Les contrôles doivent être fait régulièrement avec une valeur des concentrations en Phe et une fréquence variable selon l'âge du patient. Les recommandations par tranches d'âge sont récapitulées dans le **Tableau 13** ci-dessous.

Age	Taux sanguin de PHE	Fréquence des contrôles
Jusqu'à 2 ans	< 2 à 5 mg/dl (120 à 300 µmol/L)	1 fois par semaine
2 à 4 ans	< 2 à 5 mg/dl	1 fois tous les 15 jours
4 à 8 ans	2 à 5 mg/dl	1 fois par 3 semaines à 1 fois par mois
8 à 10 ans	2 à 5 mg/dl	1 fois par mois
10 à 20 ans	Taux = âge (max 15mg/dl idéalement) (900 µmol/L)	1 fois par mois puis espacer 1 fois par trimestre après 16 ou 18 ans

> 20 ans	Essayer de ne pas dépasser 20mg/dl (nervosité, anxiété, tremblements) (1200 µmol/L)	1 fois par an essayer de réaliser un suivi, surtout neurologique afin de vérifier la bonne tolérance de taux élevés.
--------------------	---	---

Tableau 13 : Surveillance des concentrations sanguines de Phe dans les PCU classiques

Le suivi se fait donc à domicile mais aussi à l'hôpital à la fréquence d'une fois tous les 3 mois durant la première année de vie du nourrisson, puis tous les 6 mois voire tous les ans par la suite. La fréquence peut être plus importante en cas de non observance. Une consultation avec un médecin hospitalier référent en maladie métabolique, un diététicien et un psychologue, permet de faire le point avec le patient et son entourage sur le bon suivi de la prise en charge.

1.1.2. Fluctuations de la concentration en Phe au quotidien

Certaines données suggèrent que la stabilité de la concentration sanguine en Phe permet un bénéfice pour les patients atteints de PCU, de plus d'autres études montrent quant à elles, une relation certaine entre les fluctuations de concentrations sanguines en Phe et le mauvais contrôle métabolique des patients. (Cleary et al. 2013)

1.1.2.1. Fluctuations des sujets sains

Chez les individus non atteint de PCU, les concentrations en Phe varient au maximum de 50% sur une période de 24 heures. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 18 ans, la norme de référence de la concentration sanguine en Phe est de 21 à 137 µmol/L (0,35 - 2,28mg/dl). Pour l'adulte, elle est de 35 à 85 µmol/L (0,58 – 1,42 mg/dl). (Greco 2015). Les valeurs varient tout au long de la journée en fonction de l'apport alimentaire, avec moins de fluctuations lorsque les repas sont plus fréquents. Chez l'enfant sain, les concentrations en Phe sont plus élevées le soir que le matin.(Cleary et al. 2013) (Guttler, Olesen, et Wamberg 1969).

1.1.2.2. Fluctuations chez le sujet phénylcétonurique

Chez le sujet atteint de PCU, les variations en Phe durant la journée diffèrent de celles observées chez le sujet sain. En effet, la concentration sanguine en Phe est plus élevée le matin entre 6h et 9h et la concentration la plus basse se situe entre 18h et minuit. (van Rijn et al. 2011).

Cette variation inverse chez le sujet atteint soumet l'hypothèse que le catabolisme des protéines prédomine sur l'anabolisme pendant les périodes de jeûne. Ainsi des jeûnes prolongés induisent une faible augmentation des concentrations de Phe. (F. J. van Spronsen et al. 1993)

Certaines manifestations telles que des vomissements, des diarrhées ou autres signes digestifs, engendrent une diminution de l'apport en substituts protéiques et en énergie, ce qui induit le catabolisme des protéines, augmente la concentration sanguine en Phe, et ainsi aggrave les variations de concentration de l'AA. De plus, si la protéine naturelle ou l'apport énergétique est insuffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme en période de croissance, les concentrations en Phe peuvent augmenter en raison du déclenchement du catabolisme protéique. (MacDonald et al. 2006) (MacLeod et Ney 2010)

En résumé, les fluctuations sanguines en Phe chez le patient atteint de PCU, sont à la fois dues à l'apport alimentaire, à la nature de l'alimentation, aux potentielles infections, aux taux de croissance et au génotype de chaque individu.

En plus de diminuer la concentration de la Phe dans le sang, la stabilisation de son taux peut être un objectif de traitement.

1.2. Aminogramme plasmatique

L'aminogramme plasmatique est un élément de surveillance pour les patients qui ont un régime hypoprotidique avec ou sans substituts d'acides aminés. La Phe et la Tyr sont contrôlés, ainsi que tous les autres AA essentiels (AAE) en particulier les AA à chaînes

ramifiées : Leucine, Isoleucine et Valine. Un déficit en AAE entraîne des anomalies dans la synthèse protéique, ce qui a des conséquences sur la croissance des jeunes patients.

Régulièrement, de faibles concentrations en Tyr sont observées chez les personnes atteintes de PCU, ainsi les niveaux sont systématiquement mesurés pour permettre une supplémentation de cet AA, et remonter les concentrations dans la plage recommandée de 50 à 100 $\mu\text{mol/L}$ (Abbott 2001)

Le ratio Phe/Tyr sanguin est un outil de taille pour le suivi de la PCU. La valeur à atteindre pour un contrôle optimal est l'équivalence Phe/Tyr, soit un ratio de 1/1 (Hilton et al. 1986). Une augmentation de ce ratio est observée au moment du dépistage néonatal ou lorsque les concentrations en Phe sont supérieures à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl).

1.3. Bilan nutritionnel

Le bilan nutritionnel doit être réalisé 2 fois par an et comprend ;

- Numération de le Formule Sanguine : NFS
- Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine
- Protidémie, albuminémie
- Aminogramme plasmatique (*décrit précédemment*)
- Bilan martial : fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine.
- Bilan lipidique : cholestérol, triglycérides
- Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gammaGT, TP
- Dosages de la carnitine, des folates, des vitamines A, E et B12, et de quelques oligoéléments (cuivre, zinc et sélénium)

Une étude rapporte la présence de déficits en vitamines et minéraux, et des carences martiales, chez les patients atteints de PCU qu'ils soient traités ou non.(Acosta 1996)

L'adolescence et la grossesse, sont des périodes qui demandent une surveillance accrue en raison d'un plus haut risque sur l'état nutritionnel.

De même, pour les patients traités par BH4 ou les HMP bien contrôlées, qui n'utilisent pas de substituts d'AA ; la survenue de carences en micronutriments (vitamine B12, zinc, sélénium...) est augmentée.

1.4. Bilan phosphocalcique

Un bilan phosphocalcique annuel doit être réalisé en raison de l'impact qu'a la PCU sur la diminution de la DMO. Ce bilan comprend l'exploration de la calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, 25-OH-vitamine D, PTH, calciurie, phosphaturie, rapport calcium/créatinine dans les urines. Une ostéodensitométrie est aussi réalisée à l'adolescence.

1.5. Analyse moléculaire

L'étude des variations permet de mettre en relation le génotype avec le phénotype, c'est à dire corrélér la sévérité de la maladie avec la sensibilité au BH4. De plus, l'analyse du génotype sera essentielle si les molécules chaperonnes deviennent une réelle thérapeutique dans la PCU car elles ne sont efficaces que chez les patients porteurs de variations de type faux-sens.

2. Imagerie cérébrale

L'IRM permet de visualiser les anomalies de la substance blanche décrites dans la PCU. Ces anomalies, symétriques et localisées dans les régions cérébrales postérieures (régions pariéto-occipitales), se manifestent par un allongement du temps de relaxation T2. (au niveau neurologique, mécanismes de relaxation reposant sur des interactions magnétiques) (Bone, Kuehl, et Angelino 2012).

L'aspect de la myéline observée à l'IRM, diffère selon le suivi diététique de l'individu ; qu'il soit traité rapidement, non traité ou dont le régime a été abandonné. Les anomalies de la substance blanche semblent être associées au mauvais contrôle métabolique mais n'ont pas

d'impact sur l'état clinique ou sur le devenir cognitif du patient. Ces modifications sont réversibles après une reprise du traitement alimentaire sur une période minimale de 2 mois (Anderson et Leuzzi 2010)

L'imagerie cérébrale n'a donc pas réellement de place dans la prise en charge de la PCU, hormis dans le domaine de la recherche. (Manara et al. 2009)

3. Evaluation neuropsychologique

Bien qu'il n'existe aucune norme ou aucun critère d'évaluation standardisé, le suivi du développement neurocognitif reste essentiel chez les jeunes patients atteints de PCU. La régularité de cette prise en charge permet de dépister les difficultés éventuelles avant la survenue irréversible de symptômes cognitifs et psychiatriques. Une équipe médicale de psychosociologues et/ou neuropsychologues reçoit en consultation, environ tous les 3 ans ; l'enfant et ses parents afin de faire le point sur la croissance et le développement cérébral du patient. Une orientation vers des spécialistes tels que des orthophonistes ou des pédiatres peut se faire si besoin avant l'aggravation des symptômes.

Des concentrations en nutriments souvent très faibles chez les patients malades, ont fait l'objet de diverses études pour l'amélioration des symptômes neuropsychologiques, étant donné qu'un grand nombre de ces nutriments ont un rôle dans l'humeur, la cognition et le comportement :

- La vitamine D joue un rôle essentiel dans le fonctionnement cérébral, à la fois dans la neuro-protection et la neuro transmission.
- La vitamine B6 est impliquée dans le métabolisme énergétique et la synthèse des neurotransmetteurs (Kennedy et Haskell 2011) .
- Le sélénium, serait lié à la fonction cognitive chez les patients atteints de PCU.(Gassio et al. 2008).

D'autres recherches émergent quant aux rôles des autres nutriments tels que les prébiotiques et probiotiques, sur la nutrition et la santé générale, des individus atteints de PCU. (MacDonald et al. 2011)

De plus, une étude montre que durant la période critique du développement de l'enfant (entre l'âge de 0 et 12 ans), chaque tranche d'augmentation de 100 mol/l de Phe prédit une baisse de 1,3 à 3,1 points de Quotient Intellectuel. (Bone, Kuehl, et Angelino 2012)

4. Qualité de vie

La qualité de vie des patients PCU est mesurée à partir d'index qui mettent le poids du traitement face aux bénéfices que le patient en retire. Ces index comprennent à la fois l'adaptation professionnelle, familiale et sociale.

A chaque tournant de la vie scolaire de l'enfant, une évaluation est faite afin de faire le point sur son bon développement :

- 3ans : maternelle
- 6-7ans : cours préparatoire
- 11-12ans : entrée au collège
- 15-16ans : entrée au lycée.

Le passage pour les adolescents à des « consultations adultes » spécialisées dans la PCU, plutôt que de rester dans des structures pédiatriques, permet d'améliorer l'autonomie dans la vie personnelle de patient.

Une qualité de vie satisfaisante, un bien-être émotionnel et l'absence de déficits neuropsychologiques, sont autant d'éléments qui prouvent la réussite du traitement de la PCU.

IX. Grossesse et PCU

1. Introduction

Toute grossesse chez une femme PCU ou HMP nécessite une prise en charge très stricte.

La Phe est activement transportée à travers le placenta, atteignant des concentrations fœtales qui sont 1,25 à 2,05 fois supérieures à la concentration maternelle. Des concentrations élevées en Phe chez une femme enceinte atteinte de PCU ou HMP sont tératogènes. L'absence de contrôles très rigoureux pour obtenir des concentrations en Phe comprises entre 2 et 5 mg/dl (120 à 300 µmol/L) pendant toute la durée de la grossesse, potentialise un risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) associant un retard de croissance intra-utérin, des anomalies neuro-développementales avec microencéphalie, une dysmorphie, des malformations cardiaques et d'autres malformations plus rares.

2. Conséquences cliniques chez le fœtus

Le problème de la phénylcétonurie maternelle ou MPKU (Maternal Phenylketonuria) a initialement été décrit par Charles Dent en 1957 lors de la 23^{ème} Conférence Ross. Une enquête internationale dirigée par Lenke et Levy en 1980 a rapporté que les enfants de femmes atteintes de PCU, avaient un taux élevé de malformations congénitales, y compris un retard mental (92% des cas), une microcéphalie (73%), retard de croissance intra-utérin (40%), cardiopathie congénitale (CHD) (12%) et un faible poids à la naissance (40%). Il faut y ajouter des malformations diverses : atrésie de l'œsophage (9%) anomalies oculaires de type cataracte et strabisme (20%). (Mabry et al. 1967)

Les autres conséquences de la MPKU sont : un retard de croissance post-natal, un léger dysmorphisme cranio-faciale, des anomalies neurologiques et des carences en iode. (K. Matalon, Acosta, et Azen 2003). La morphologie faciale est modifiée avec des signes

cliniques tels qu'un philtrum peu développé, un petit nez retroussé avec une racine large et écrasée, une lèvre supérieure mince et une hypoplasie maxillaire (Lipson et al. 1984). Mais elle reste en pratique très difficile à identifier et ne représente qu'une approche aléatoire du syndrome. Cette morphologie faciale se rapproche du syndrome de l'alcoolisme fœtal, la microcéphalie paraissant encore en période néonatale le meilleur élément de la suspicion diagnostique.

L'étude approfondie de la MPKU a permis de montrer qu'un contrôle précoce des concentrations de Phe dans le sang réduisait considérablement le risque de problèmes cognitifs, de microcéphalies et d'hypotrophies à la naissance.

Une seconde étude a montré que la survenue de CHD diminuait de 7% à 2% chez les femmes enceintes phénylcétonuriques qui arrivaient à avoir un équilibre métabolique à 10 semaines de gestation. Sachant que pour les femmes non-PCU, l'incidence de CHD s'élève à 1%.

3. Prise en charge

3.1. Normes des concentrations en Phe plasmatique.

Bien que les opinions diffèrent quant à l'exactitude de la valeur que devrait avoir la gamme de Phe sanguin dans les premières semaines de grossesse, les professionnels restent néanmoins d'accord sur le fait que des concentrations sanguines maternelles en Phe supérieures à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) augmentent considérablement le risque de maladie coronarienne et/ou de microcéphalie pour leur descendance. De grandes fluctuations des niveaux de Phe dans le sang maternel pendant la grossesse sont également en lien avec de moins bons résultats cliniques chez les descendants (Maillot et al. 2008)

La Déclaration NIH Consensus Development de 2000 a recommandé que les femmes atteintes de PCU doivent maintenir des concentrations de Phe plasmatique entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dl) avant et pendant la grossesse, afin de prévenir les effets indésirables liés à

la PCU maternelle. Une limite inférieure de Phe dans le sang maternel de 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl) a été fixée par la MPKUCS (Maternal Phanylketonuria Collaborative Study) pour prévenir l'hypophénylalaninémie lors du développement du fœtus. Cependant, rien n'est prouvé quant aux résultats obtenus avec le maintien de concentrations physiologiquement normales de Phe à une valeur de 60 à 120 $\mu\text{mol/L}$ (1 – 2 mg/dl). (Teissier et al. 2012)

Une étude rétrospective des dossiers médicaux et des habitudes alimentaires de toutes les grossesses connues chez les femmes atteintes de PCU a été menée en France sur une période de 5 ans. Cette étude a révélé un retard de croissance intra-utérin plus fréquent lorsque les concentrations en Phe étaient au dessus de 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dl) ou en dessous de 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl) au cours de la grossesse.(Teissier et al. 2012). Ce qui suggère, dans ce dernier cas, que des concentrations insuffisantes en Phe sont délétères pour l'anabolisme chez le fœtus.

3.2. Considérations diététiques

3.2.1. Besoins énergétiques et protéiques

Chez la femme non PCU, l'adaptation du métabolisme énergétique se fait automatiquement lors de la grossesse, avec une mobilisation des réserves adipeuses, une réduction de l'activité physique et de l'activité de base. Ainsi, la consommation en énergie de la femme enceinte n'augmente que légèrement, ce qui demande une augmentation des apports caloriques de seulement 100kcal/J, et ce, uniquement lors du troisième trimestre. (HMSO 1991). En revanche, les femmes atteintes de PCU, soumises à un régime strict, sont sujettes aux carences protéiques et en micronutriments durant leur grossesse. La MPKUCS préconise pour l'ensemble d'entre elles des apports de l'ordre de 2000 à 2500 kcal/J afin d'assurer une prise de poids raisonnable et régulière tout au long de leur grossesse.

Les femmes PCU doivent reprendre un régime pauvre en Phe avant même la conception de l'enfant. Une quantité de « protéines de sécurité » leur est administrée

correspondant à une supplémentation d'une fois et demie supérieure à une grossesse normale du fait d'une biodisponibilité moindre des protéines semi-artificielles. L'atteinte de l'équilibre métabolique dans l'intervalle de 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6mg/dl), autorise la grossesse.

L'apport quotidien en Phe est calculé en fonction de la tolérance de chaque patiente. Cet apport peut facilement être retrouvé si ces patientes étaient soumises à une alimentation adaptée, pauvre en Phe, à l'âge de 2-4ans.

La limitation stricte en Phe impose un apport complémentaire en AA par des formules PCU enrichies en micronutriments, à la posologie de 1g d'AA/kg de poids idéal, à adapter aux résultats de l'aminogramme. Cet aminogramme peut mettre en évidence un manque de Tyr, qui sera alors supplémente par des substituts à la dose de 100 à 200mg/J.

Dès la 25^{ème} semaine d'aménorrhée, le fœtus possède sa propre *PAH* hépatique et entame de façon intense sa croissance, ce qui permet à la mère d'élargir son régime hypoprotidique.

3.2.2. Besoins en vitamines et micronutriments

3.2.2.1. Acide folique et vitamines B12

Une carence en acide folique et vitamine B12 durant la grossesse expose à un risque accru d'avortements spontanés, malformations congénitales, maladies coronariennes et à une naissance prématurée du nourrisson (Molloy et al. 2008). Cependant en raison d'une forte consommation de fruits et de légumes par un régime hypo-protidique, les femmes PCU sont rarement exposées à un manque en vit B9. Une prévention primaire est néanmoins recommandée par la prise de TardyféronB9[®] ou de Spécialfoldine[®] à débiter deux mois avant la conception.

3.2.2.2. Fer

La femme en période d'activité génitale est particulièrement exposée à une carence en fer. Ce risque est d'autant plus important chez les femmes atteintes de PCU qui ne

consomment ni viande, ni poisson ; sources essentielles de Fer. Une carence martiale est délétère sur le terme de la grossesse, le poids de naissance du nourrisson et la morbidité maternofoetale

L'apport de 50mg/J de Fer dès la période pré-conceptionnelle par administration de TardyféronB9® est recommandée.

3.2.2.3. Calcium

Un apport en Calcium et vitamine D est apporté quotidiennement à une dose de 1200 à 1500mg de Ca et 400 UI de vit D pour subvenir à la croissance du fœtus, en particulier lors du 3^{ème} trimestre. La non-consommation de produits laitiers lors du traitement de la PCU implique de choisir un substitut protéique adéquat avec un taux en Ca suffisant.

3.2.2.4. Vitamine A

La vitamine A ou rétinol provient d'un clivage des caroténoïdes fait au niveau hépatique. La source la plus concentrée en rétinol est d'origine animale, car dans le foie la vitamine A est déjà préformée. Les autres sources sont sous forme de caroténoïdes tel que le β -carotène, d'origine végétale. Tout au long de la grossesse les concentrations en vitamine A diminuent, en particulier chez la femme PCU. Une quantité trop faible en rétinol induit une baisse de la vision nocturne alors qu'un apport trop important, augmente les risques de malformations fœtales

Les concentrations en vitamines A sont exprimés en équivalents-rétinol : RE.

A savoir que :

1mg de RE = 1mg de rétinol= 6mg de β -carotène =12mg des autres carotènes.

Les apports recommandés en vitamines A sont de 700 μ g/J.

3.2.2.5. Oligo-éléments

Le cuivre, zinc ou sélénium peuvent aussi être à l'origine de carences chez la femme enceinte atteinte de PCU. Les effets néfastes sont principalement : un défaut de la fermeture du tube neural, une dysmaturité, des cardiomyopathies et des symptômes musculaires.

3.3. Surveillance

L'alimentation de la mère PCU doit être évaluée de façon pertinente sur la qualité de l'apport en énergie, protéines, lipides totaux, AAE, vitamines et minéraux. Une supplémentation est nécessaire, particulièrement si le régime en est dépourvu.

Les biomarqueurs de l'état nutritionnel doivent être régulièrement contrôlés. Une surveillance biologique et un réajustement des apports doit être fait en cas de concentrations en Phe plasmatiques trop importantes.

Les principaux obstacles à la poursuite d'un régime pauvre en Phe sont :

- le retour à une alimentation désagréable au niveau du goût,
- un manque de soutien ou un rejet de l'entourage
- une prise en charge par des professionnels de santé qualifiés plus limitée pour les adultes atteints de PCU. (Brown et al. 2002)

Un meilleur contrôle métabolique avant et pendant la grossesse, est observé chez les femmes plus âgées, et dont le QI et le milieu socio-économique sont supérieur.(Widaman et Azen 2003)

3.4. La période du post-partum et l'allaitement

La période de lactation demande également une gestion particulière de l'alimentation avec une restriction d'apport en protéines et une supplémentation en AA, vitamines, minéraux et matières grasses si besoin est.

Les concentrations en Phe dans le lait maternel d'une mère atteinte de PCU seront supérieures à celle d'une femme saine, cependant les taux plasmatiques chez l'enfant non atteint de PCU, sera le même, que sa mère soit malade ou non. (Bradburn et al. 1985). Ainsi, les recommandations sont en faveur de l'allaitement maternel avec des précautions supplémentaires si le nourrisson lui-même est atteint de PCU. L'allaitement au sein sera accompagné d'une nourriture médicale complémentaire pour la mère et l'enfant (*Cf partie VII 1.4.*).

Une mauvaise surveillance biologique et une hyperphénylalaninémie importante durant la période post-partum, expose la mère à la survenue de dépression et d'anxiété. L'environnement de l'enfant sera moins propice à son bon développement et sera sujet à un QI plus faible que la normale bien qu'il ne soit pas lui-même atteint de PCU.

3.5. La saproptérine et autres alternatives pendant la grossesse

L'utilisation de la BH4 en complément du régime diététique, dans la grossesse PCU, permet de diminuer les concentrations sanguines en Phe, chez les femmes dont le suivi reste insuffisant. Cette option permet de minimiser le risque de malformations fœtales, et de prévenir des fausses couches. Bien que la sécurité totale de ce médicament au cours de la grossesse reste du domaine de l'étude, l'administration peut être faite après un examen attentif du profil de la patiente et lorsque la balance bénéfices/risques est positive.

Il existe de plus, un manque de données sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la BH4 au cours de la période post-partum. L'administration prudente comme adjuvant d'une restriction alimentaire en Phe, chez les femmes avec des concentrations en Phe plasmatiques élevées, peut être envisagée si le phénotype est « BH4-sensible ». L'effet de cette administration sur le nourrisson allaité et le passage de la BH4 ou de ses métabolites dans le lait maternel restent inconnus. Néanmoins les bioprotéines y compris la BH4 sont présents à l'état naturel dans le lait maternel.

Deux autres thérapeutiques alimentaires sont utilisées dans la PCU : le GMP et LNAA.

La GMP décrit précédemment dans la partie *VII. 2.3* n'a pas encore d'études fiables pour permettre son utilisation en toute sécurité chez les patientes enceintes atteintes de PCU. En revanche il a été démontré que LNAA sont contre-indiqués lors de la grossesse car la baisse des concentrations en Phe dans le sang circulant reste insuffisante pour prévenir des MPKUS (R. Matalon et al. 2008).

X. Encadrement de la PCU

1. Prise en charge et modalités administratives

1.1. Protocole de soins

La PCU est considérée par l'Assurance Maladie comme une Affection de Longue Durée (ALD30), qui nécessite un traitement prolongé spécialisé (plus de six mois) et dont la thérapeutique est particulièrement coûteuse. C'est pourquoi toutes les dépenses liées aux soins et aux traitements de la PCU sont prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie (ALD exonérante). C'est grâce à l'ANAEP (Association Nationale d'Aide aux Enfants Phénylcétonuriques – 1979-1997, dont les Feux Follets ont pris le relais en 1995) que les patients bénéficient actuellement de ce remboursement. (Burton et al. 2013)

Pour ouvrir les droits au 100%, il faut avoir obtenu le « *protocole de soins* ». Ce formulaire indique tous les soins et les traitements nécessaires à la prise en charge du patient (par exemple : mélanges d'AA, aliments hypoprotidiques).

Ainsi toutes les formalités administratives et les prescriptions spécifiques sont mises en place dès le dépistage d'une PCU :

- Formulaire vert « PIREs », utilisé avant la mise en place du protocole de soins de 100% au titre de l'Affection Longue Durée 17 (ALD) pour le centre de sécurité sociale accompagné du formulaire de recommandations édité par l'AFDPHE, destiné au médecin expert de la caisse d'assurance maladie.
- Adresse de la Pharmacie d'officine ou du lieu où seront livrés les produits diététiques.
- Première ordonnance de substituts diététiques adressée à l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), ancienne Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.

- Double du dossier de demande de prise en charge pour l'AGEPS.
- Prescription d'un stylo autopiqueur pour les contrôles biologiques à domicile.

1.2. Prise en charge des produits diététique de la PCU

En France, les produits diététiques de la PCU, entrent dans le cadre d'un traitement pour ALD. Ils sont délivrés, par des officines de ville, des pharmacies hospitalières et notamment l'AGEPS via son service approvisionnement et distribution (SAD). Tous les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) prescrit aux patients atteints de PCU sont dispensés exclusivement par l'AGEPS.

Pour pouvoir bénéficier de ces produits le patient doit présenter divers documents :

- Une ordonnance conforme d'un médecin hospitalier
- Une photocopie de l'attestation de sécurité sociale avec les droits à jour
- Une photocopie de l'attestation de prise en charge à 100% ou à défaut, de la demande en cours
- Une adresse de livraison
- Un numéro de téléphone

2. Professionnels impliqués

De sa naissance jusqu'à l'âge adulte, le jeune patient a besoin d'être encadré par une équipe médicale et de professionnels formés pour grandir et s'épanouir en collectivité, sans pour autant que sa maladie soit un handicap.

La prise en charge thérapeutique est coordonnée par les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés.

Les autres professionnels impliqués sont :

- Diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétences pour les maladies héréditaires du métabolisme

- Pédiatre et médecin traitant
- Médecin scolaire et de PMI
- Généticien
- Neurologue
- Neuropsychologue
- Psychiatre
- Radiologue pour IRM
- Gynécologue-obstétricien pour les grossesses PCU
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique (ex : Ophtalmologiste...)
- Tout autre personnel paramédical nécessaire à la prise en charge du patient : Infirmier, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, psychologue
- Assistant social. (« HAS : Haute Autorité de Santé » 2015)

3. Associations de patients

Association de patients : « Les Feux Follets »

Association nationale des parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies métaboliques sous traitement diététique.

15 rue Marcel Paul, 42230 Roche-La Molière
 Tél : 09.75.24.25.75
 Email : lesfeuxfollets@wanadoo.fr
 Site internet : www.phénylcétonurie.org



Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association d'aide aux parents d'enfants atteints de maladie métaboliques et traités par des régimes spécifiques.

Chemin de Rizolle, 63450 Chanonat
Tél et Fax : 04.73.87.56.44



Association de patients : « APEP »

Pour les enfants et parents d'enfants phénylcétonuriques ou autres aminopathies.

Cette association a pour buts :

- * la mise en œuvre de tous les moyens d'aide aux enfants phénylcétonuriques et aux personnes ayant en charge les dits enfants, dans les domaines de l'information médicale, les domaines sociaux, administratifs, ainsi que dans les rapports avec les tiers et les administrations concernées.
- * de faciliter la mise à disposition de produits spécifiques d'une diététique applicable aux enfants phénylcétonuriques ou concernés.
- * de rassembler des matériels d'informations et les mettre à la disposition de toutes les personnes intéressées (matériels : ouvrages, cassettes audio-vidéo, reportages, ordinateurs, articles divers etc.)

121 route des Chênevrières 1958 (Suisse)
Email : info@apep.pcu.ch
Site internet : <http://www.apep-pcu.ch>



PARTIE II : Etude

I. Description de l'étude

1. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'analyser la PCU sur différents points clés :

- Recensement des patients PCU en Normandie
- Suivi de l'incidence du diagnostic biologique depuis 1979 en Normandie.
- Mise au point sur le suivi biologique au CHU de Rouen

2. Méthode

Les données de dépistage ont été recueillies et analysées pour l'ensemble des patients atteints de la maladie dans la grande région Normande (Haute-Normandie et Basse Normandie). Le suivi biologique a été recueilli pour la Haute-Normandie.

L'analyse s'est faite de façon rétrospective. Le Centre de dépistage néonatal pour la Normandie de Caen, nous a fourni les données relatives à la PCU. Ainsi, l'épidémiologie de la région Normande, l'incidence de la PCU et le diagnostic biologique ont pu être étudiés.

En Haute Normandie, les dossiers médicaux des jeunes patients ont été mis à disposition par les équipes médicales du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (CHU de Rouen). L'analyse de l'historique de chaque patient (actuellement suivi au CHU de Rouen ou non) a permis d'élaborer un tableau nominatif et récapitulatif, du dépistage et du suivi de la pathologie, pour chaque patient.

La cohorte de patients de Haute-Normandie se compose :

- **40** jeunes patients atteints de PCU et suivis actuellement dans le service d'Hématologie pédiatrique du CHU de Rouen (Dr Cécile Dumesnil),
- **8** patientes suivies ou ayant été suivies pendant leur grossesse dans le service de Médecine Interne du CHU de Rouen (Dr Gaétan Sauvêtre)

- **34** patients ayant été suivis au CHU de Rouen mais qui, pour des raisons géographiques, d'âge ou de choix d'arrêt de traitement, ne font plus partis du groupe de malades actuellement suivis, ces individus seront nommés « anciens patients ».

Soit au total une cohorte de **82 patients**.

3. Recueil de données

Aucun patient n'a été sollicité pour ce travail, toutes les données requises ont été apportées par les professionnels de santé : professeurs, médecins, pharmaciens, biologistes, diététiciens, et techniciens biologistes travaillant sur la PCU. Pour les patients suivis ou anciennement suivis au CHU de Rouen, ces données ont été complétées par les dossiers médicaux résumant chaque consultation et prélèvement biologique depuis la découverte de leur pathologie.

Pour rappel, la prévalence représente le nombre de cas vivants, soit pendant une période de temps (prévalence de période) ou à une date particulière dans le temps (prévalence ponctuelle) alors que l'incidence représente le taux de nouveaux cas diagnostiqués dans une période de temps (par exemple, par mois, par an).

II. Résultats

1. Données démographiques

Les deux grandes régions de Normandie comptent au total environ **3,3 millions** d'habitants avec une distribution géographique en :

- **Basse Normandie** : 1,5 millions d'habitants
- **Haute Normandie** : 1,8 millions d'habitants

Ces deux régions se composent de cinq départements au total, répartis géographiquement selon la **Figure 13** :

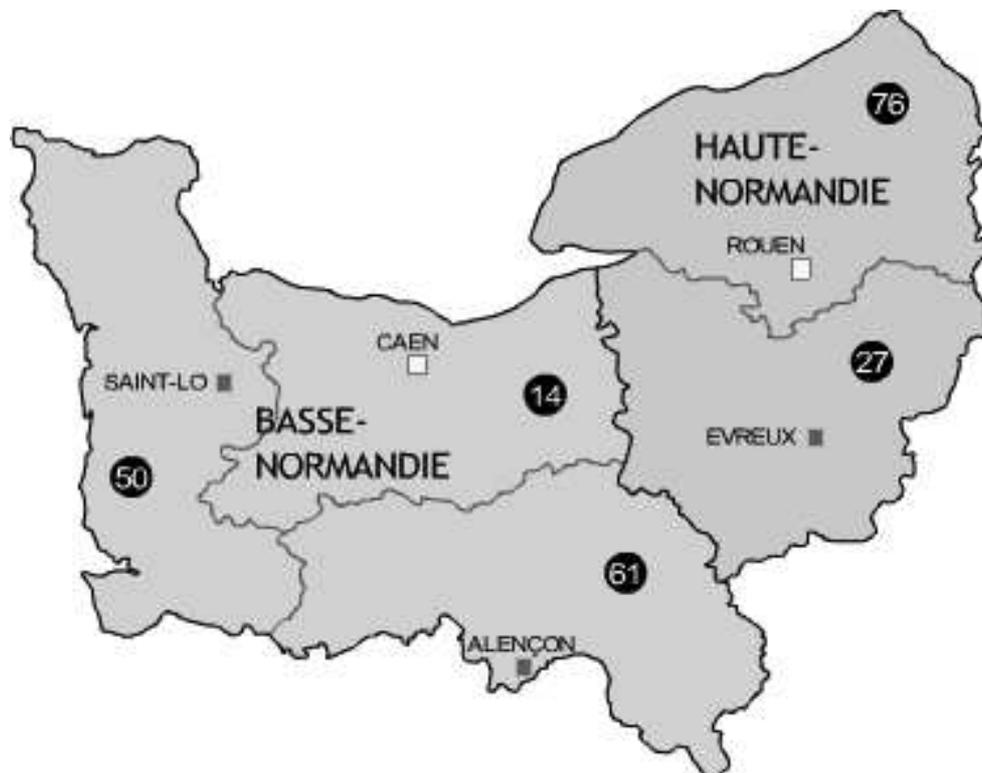


Figure 13 : Cartographie représentant les 5 départements de Normandie

La répartition de la population en Basse Normandie est :

- **14 : Calvados** : 687 854 habitants
- **50 : Manche** : 499 340 habitants

- **61 : Orne** : 290 015 habitants

Et en Haute Normandie :

- **76 : Seine Maritime** : 1 253 931 habitants
- **27 : Eure** : 589 334 habitants

Valeurs obtenues selon le rapport 2012 de L'institut national de la statistique et des études économiques. INSEE (INSEE 2015)

La base de données de l'INSEE a permis de recenser le nombre total d'habitants en Haute et Basse Normandie durant les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012.

2. Epidémiologie

2.1. Nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population de Haute et Basse Normandie

L'évolution de la PCU lors de ces années respectives a pu être étudiée dans la région Normande grâce d'une part aux chiffres de l'INSEE et, d'autre part au nombre de PCU déclarées par le Centre de Dépistage Régional de Caen.

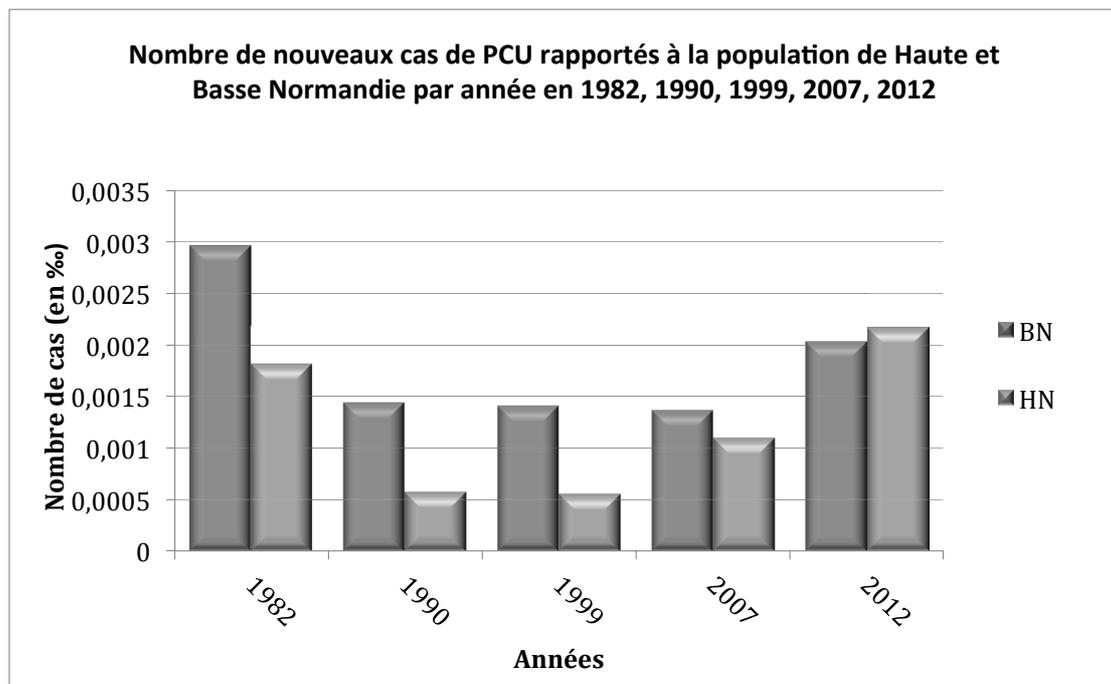


Figure 14 : Graphique représentant le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population de Haute et Basse Normandie durant les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012. BN : Basse Normandie. HN : Haute Normandie.

L'analyse du graphique ci-dessus permet d'observer :

- Haute Normandie : Ce nombre est supérieur en 1982 comparé à celui de 1990 ($n_{1982}=0,0018$ et $n_{1990}=0,00057\%$). Par la suite, il reste stable en 1999 ($n_{1999}=0,00056\%$). Ce chiffre augmente en 2007 et en 2012 ($n_{2007}=0,0011\%$ et $n_{2012}=0,0022\%$).
- Basse Normandie : l'évolution suit le même profil que pour la Haute Normandie, c'est à dire ce rapport est supérieur en 1982 en comparaison à 1990, et reste à peu près stable pour l'année 1999 et 2007, puis augmente ensuite pour l'année 2012 ($n_{1982}=0,0030\%$, $n_{1990}=0,0014\%$, $n_{1999}=0,0014\%$, $n_{2007}=0,0014\%$ et $n_{2012}=0,0020\%$).

La Haute-Normandie en comparaison à la Basse Normandie montre une survenue de la PCU plus faible pour les années 1982, 1990, 1999 et 2007. La tendance s'inverse pour l'année 2012 puisque la Haute Normandie présente une incidence légèrement plus importante :

- HN : 0,00217 pour 1000 habitants, soit **1/461 000** habitants.
- BN : 0,00203 pour 1000 habitants, soit **1/492 000** habitants.

En conclusion, le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population totale pour les 5 années étudiées, est, de façon générale, plus importante en Basse Normandie qu'en Haute Normandie.

Cependant, le graphique ne reflète l'évolution que sur 5 années, traitées grâce aux données brutes de l'INSEE. A la vue de la **Figure 14**, le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population semble être variable. Après extrapolation de ces données sur l'ensemble de la période 1979 à 2014, il pourrait être possible de savoir si l'évolution de ces chiffres se fait de façon progressive et prévisible selon les années ou, au contraire de manière totalement aléatoire au fil du temps.

Afin de pouvoir obtenir des données de population totale exploitables et assez proches de la réalité, le prolongement des données se fera de la manière suivante :

- 1982 et les années précédentes : *population exacte de 1982*
- 1982-1990 : *Extrapolation linéaire de la population année par année.*
L'extrapolation est réalisée de la façon suivante :
 - o *Calculer la différence de population entre les années 1982 et 1990*
 - o *Diviser cette différence par le nombre d'années comprises entre 1982 et 1990 (7ans) afin d'obtenir une estimation de l'augmentation de la population par année (N).*
 - o *Retrancher cette valeur N à la population de 1982 pour chaque année. Ex : Pop en 1983 = Pop en 1982 + 1 N, Pop en 1984 = Pop en 1982 + 2 N.*
- 1990 : *population exacte de 1990*
- 1990-1999 : *Extrapolation linéaire entre population 1990 et 1999*
- 1999 : *population exacte de 1999*
- 1999-2007 : *Extrapolation linéaire entre population 1999 et 2007*
- 2007 : *population exacte de 2007*
- 2007-2012 : *Extrapolation linéaire entre population de 2007 et 2012*
- 2012 et années suivantes : *population exacte de 2012*

Cette méthode d'extrapolation permet de rester sur des valeurs acceptables car la variation de population totale n'est pas significative entre les différents recensements (variation la plus importante de 5% entre 1982 et 1999).

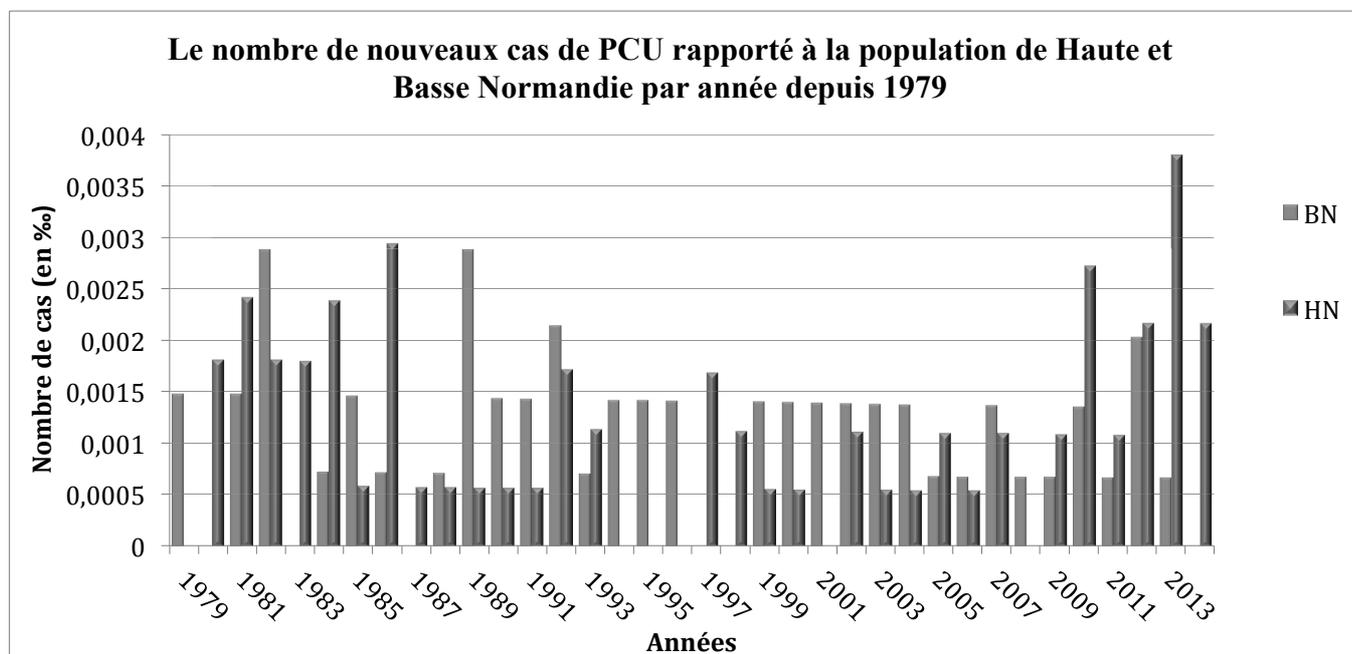


Figure 15 : Histogramme représentant le nombre de nouveaux cas de PCU rapportés à la population totale en Haute et Basse Normandie de 1979 à 2014 (par extrapolation des données de l'INSEE)

La **Figure 15** illustre l'étude graphique de cette extrapolation, et met en évidence une survenue de la PCU par année, tout à fait imprévisible. Les années avec de faibles valeurs sont suivies par des années où les valeurs sont élevées. La survenue de la PCU est donc une donnée non extrapolable et non prévisible.

2.2. Nombre de nouveau-nés dépistés rapporté à la population totale Haute et Basse Normandie

Néanmoins, le nombre de PCU obtenue par année dans une région, ne serait-il pas corrélé avec le nombre de dépistage ? Ainsi, un dépistage plus intensif dans une zone géographique n'impliquerait-il pas une incidence de la PCU bien supérieure ?

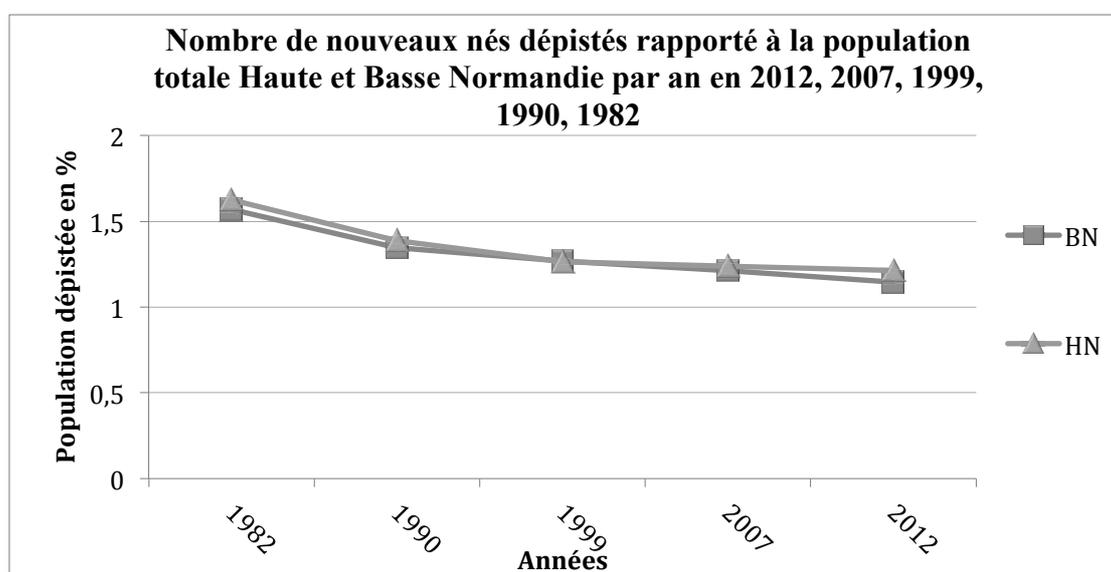


Figure 16 : Evolution du nombre de nouveau-nés dépistés pour la PCU par rapport à la population totale durant les années 1982, 1990, 1999, 2007, 2012 (années de recensement de la population totale par une étude nationale fiable : l'INSEE)

Sur les années 1982, 1990, 1999 et 2007, le nombre de nouveaux cas de PCU est plus élevé en Basse Normandie. En comparant la proportion de dépistage sur la population totale des régions sur ces mêmes années, il est possible de visualiser que la Haute et la Basse Normandie ont des taux de dépistage à peu près équivalents (superposition des deux tracés graphiques). Ce qui veut dire que pour une même proportion de population dépistée, la Basse Normandie détecte plus de cas de PCU.

De plus, la comparaison des **Figures 14 et 16** montre que le lien entre dépistage et nombre de nouveaux cas de PCU est faible. Effectivement, la proportion de population dépistée diminue constamment (en ne tenant compte que des années 1982, 1990, 1999, 2007, 2012) tandis que le nombre de nouveau cas détecté augmente en 2012.

2.3. Etude du nombre de nouveau-nés atteints de PCU par département

2.3.1. Répartition du nombre de nouveau-nés atteints de PCU par département de Haute et de Basse-Normandie.

Une étude plus approfondie par département, sur l'incidence de la PCU depuis les années 2000 est résumée par le **Tableau 14**, et la répartition départementale proportionnelle est tracée par la **Figure 17**.

Années	27 : EURE	76 : SEINE MARITIME	14 : CALVADOS	50 : MANCHE	61 : ORNE	TOTAL
2000	0	2	1	1	0	4
2001	0	0	2	0	0	2
2002	1	1	3	0	1	6
2003	1	4	2	2	0	9
2004	0	3	2	0	0	5
2005	0	2	1	0	0	3
2006	0	2	1	1	1	5
2007	2	3	1	1	0	7
2008	0	1	1	0	0	2
2009	0	2	1	0	1	4
2010	1	6	0	1	2	10
2011	0	3	1	0	0	4
2012	1	3	0	1	2	7
2013	1	6	1	0	0	8
2014	1	3	0	0	0	4
TOTAL	8	41	17	7	7	80
TOTAL en %	10,0	51,3	21,3	8,8	8,8	100
Moyenne de détection annuelle	0,5	2,71	1,21	0,5	0,5	5,42

Tableau 14 : Répartition de la PCU dans les 5 départements de Normandie des années 2000 à 2014 (données fournies par le centre de dépistage de Caen)

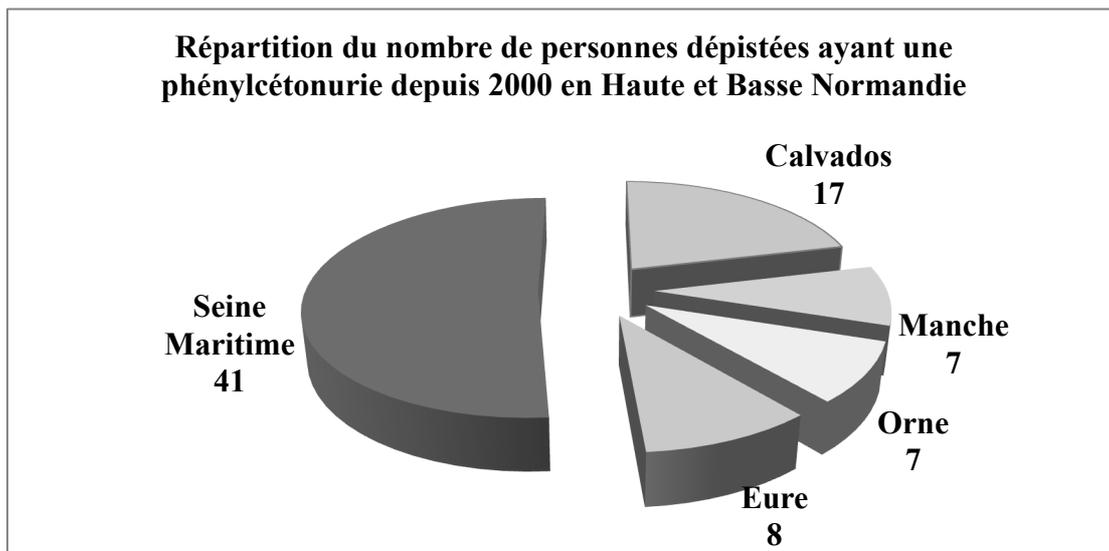


Figure 17 : Répartition de la PCU dans les 5 départements de Normandie des années 2000 à 2014 d'après le Tableau 14

La **Figure 17** met en évidence, une large prédominance de la pathologie en Seine-Maritime, avec la survenue de 41 nouveaux cas de PCU depuis l'année 2000. Mais, rapportée à la population dépistée respective de chaque département, l'incidence est à peu près équivalente pour tous les départements de Normandie (la Manche présente tout de même un taux plus faible avec une valeur moyenne de l'incidence depuis l'an 2000 de 0,064 PCU dépistées pour 1000 habitants).

2.3.2. Incidence de la PCU rapportée au nombre de nouveau-nés dépistés

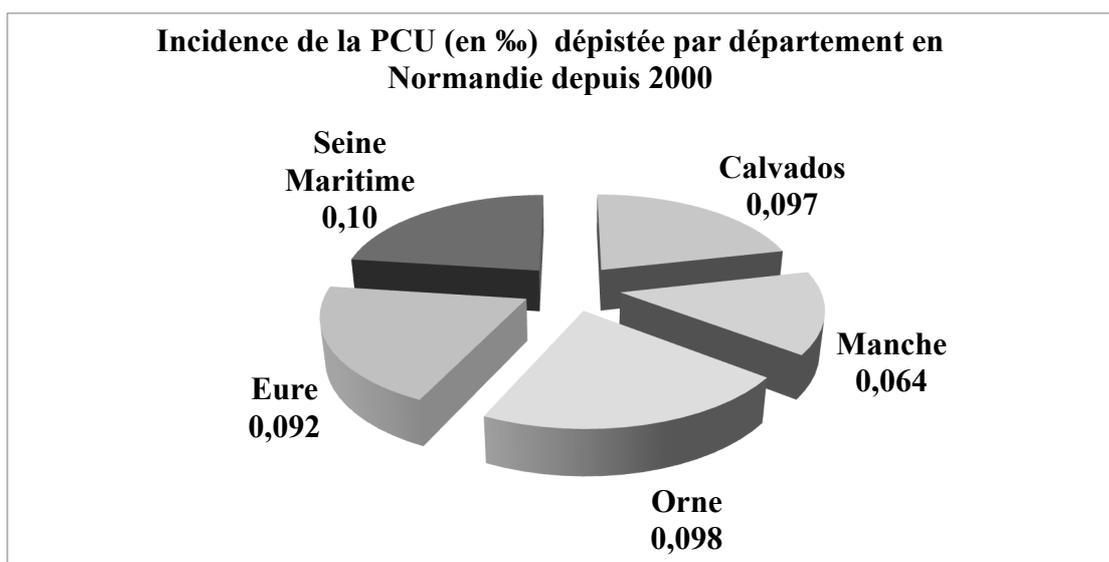


Figure 18 : Incidence de la PCU par département, parmi les personnes dépistées en Normandie, depuis l'an 2000.

Avec la **Figure 18**, le calcul de l'incidence démontre qu'il n'y a pas de grande prédominance de la PCU en Seine-Maritime car le nombre de naissance dans ce département est plus grand.

L'analyse, non pas de l'incidence mais du nombre de cas de PCU, nous a permis de démontrer précédemment une prédominance en Basse-Normandie, cependant, lorsque l'analyse est faite à l'échelle départementale, c'est la Seine-Maritime (département de HN) qui présente un nombre supérieur de cas de PCU.

2.4. Analyse de l'incidence globale des PCU en Haute et Basse Normandie

Selon le bilan de L'AFDPHE l'incidence globale des PCU parmi les personnes dépistées, depuis le début du programme de dépistage, de 1972 à 2013 est de **1/16 283** (en France). (AFDPHE 2015)

L'étude de l'incidence de ces PCU de 1979 à 2014 est résumée par la **Figure 19**. Du fait de l'absence de données pour les années 1972 à 1979, l'analyse du taux de survenue de la PCU en Haute et Basse Normandie sur cette période, n'a pas pu être faite.

L'incidence globale sur cette période en Haute et Basse Normandie est de :

- **1/11756** pour les 2 régions
 - Pour la Basse Normandie (BN) : **1/11552**
 - Pour la Haute Normandie (HN) : **1/11966**

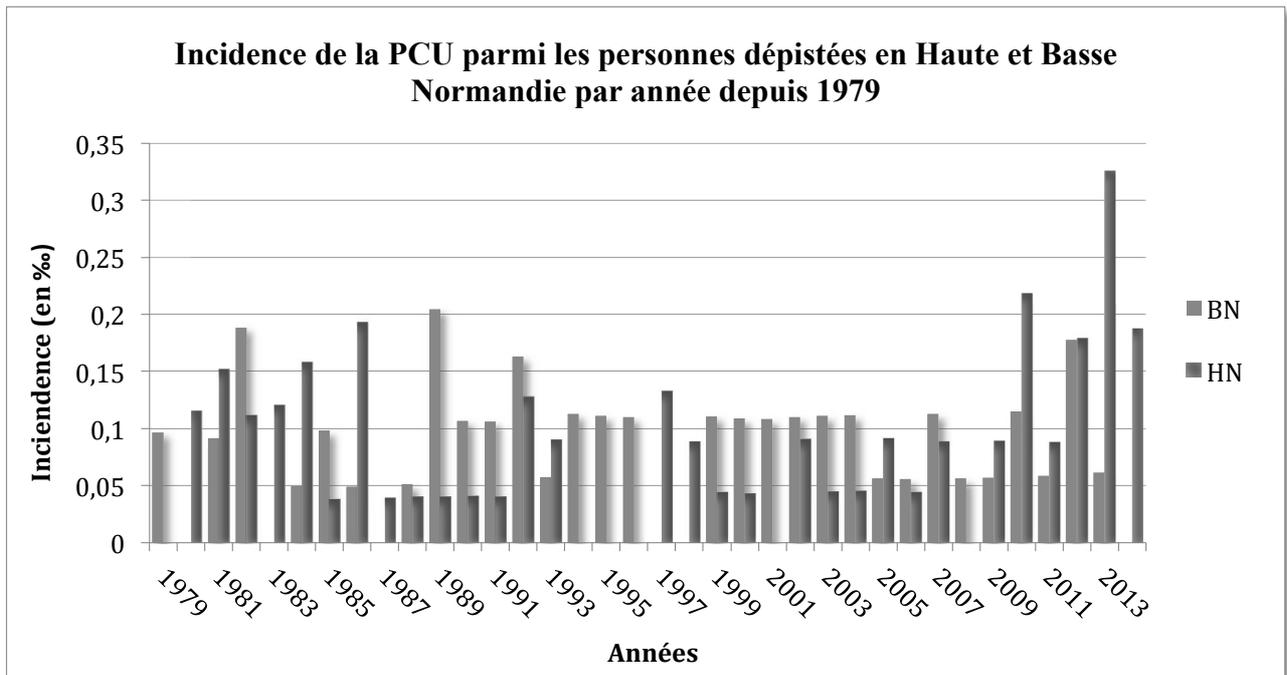


Figure 19 : Incidence des PCU en Haute et Basse Normandie parmi les patients soumis au dépistage, depuis 1979.

L'analyse se porte cette fois-ci sur l'incidence de la PCU parmi les personnes dépistées en Haute et Basse Normandie, sur le même schéma que précédemment. A l'aide des archives du Centre de dépistage de Caen, il a été possible d'estimer cette incidence de la PCU en fonction des années (**Figure 19**).

Deux données ont été mises en relation :

- D'une part, le nombre de personnes dépistées en Haute et Basse Normandie
- D'autre part, le nombre de naissances respectif, observé dans ces deux régions.(INSEE 2015)

L'étude est donc faite sur une période de 11 ans : de 2003 à 2014.

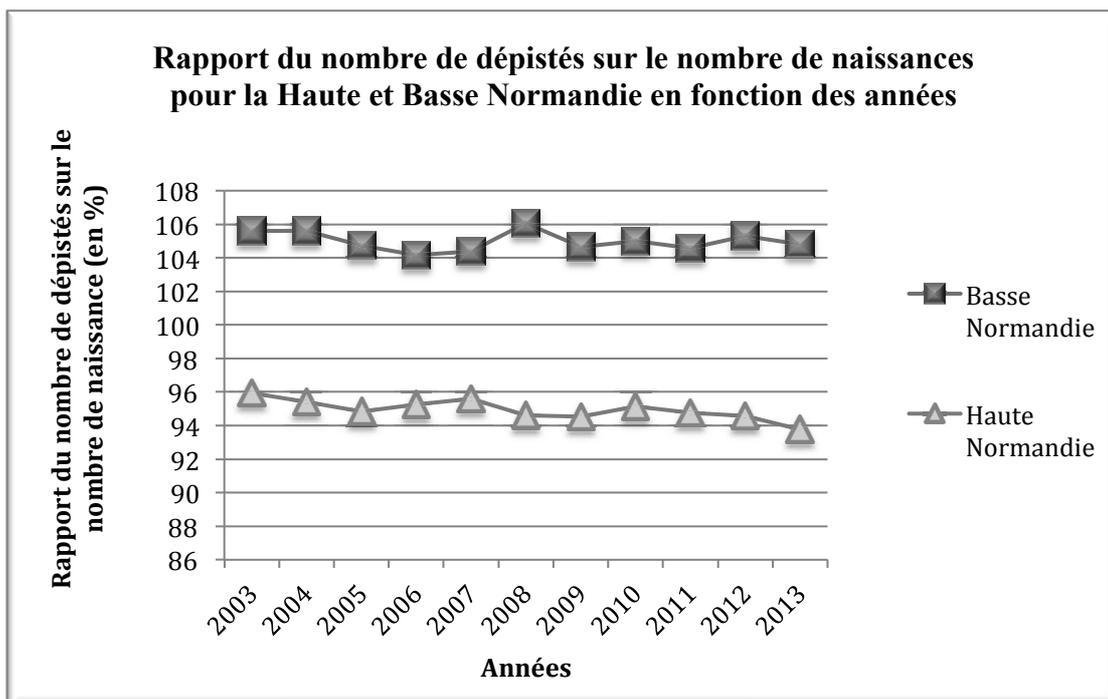


Figure 20 : Rapport du nombre de dépistés sur le nombre de naissances en Haute et Basse Normandie en fonction des années.

Une disparité, sur le nombre de personnes dépistées pour la PCU par rapport au nombre de naissance, est observée entre les 2 régions de Normandie

- Moyenne de 105% pour la Basse Normandie
- Moyenne de 95% pour la Haute Normandie

Les chiffres montrent un nombre de dépistage plus important que le nombre de naissances pour la BN, et inversement pour la HN.

Les hypothèses sont les suivantes :

- Enregistrement de certains dépistages à tort en BN sachant que le centre de dépistage se trouve à Caen ; ville de Basse Normandie.
- Doublons de dépistages pour la région de BN et sous dépistage pour la HN.

La première hypothèse semble la plus cohérente avec les faits.

Une étude plus approfondie sur le même principe mais, cette fois-ci en dissociant tous les départements de la Basse et la Haute Normandie, permet d'obtenir la **Figure 21** ci dessous, afin de voir comment est géré, à une échelle inférieure, le dépistage de la PCU

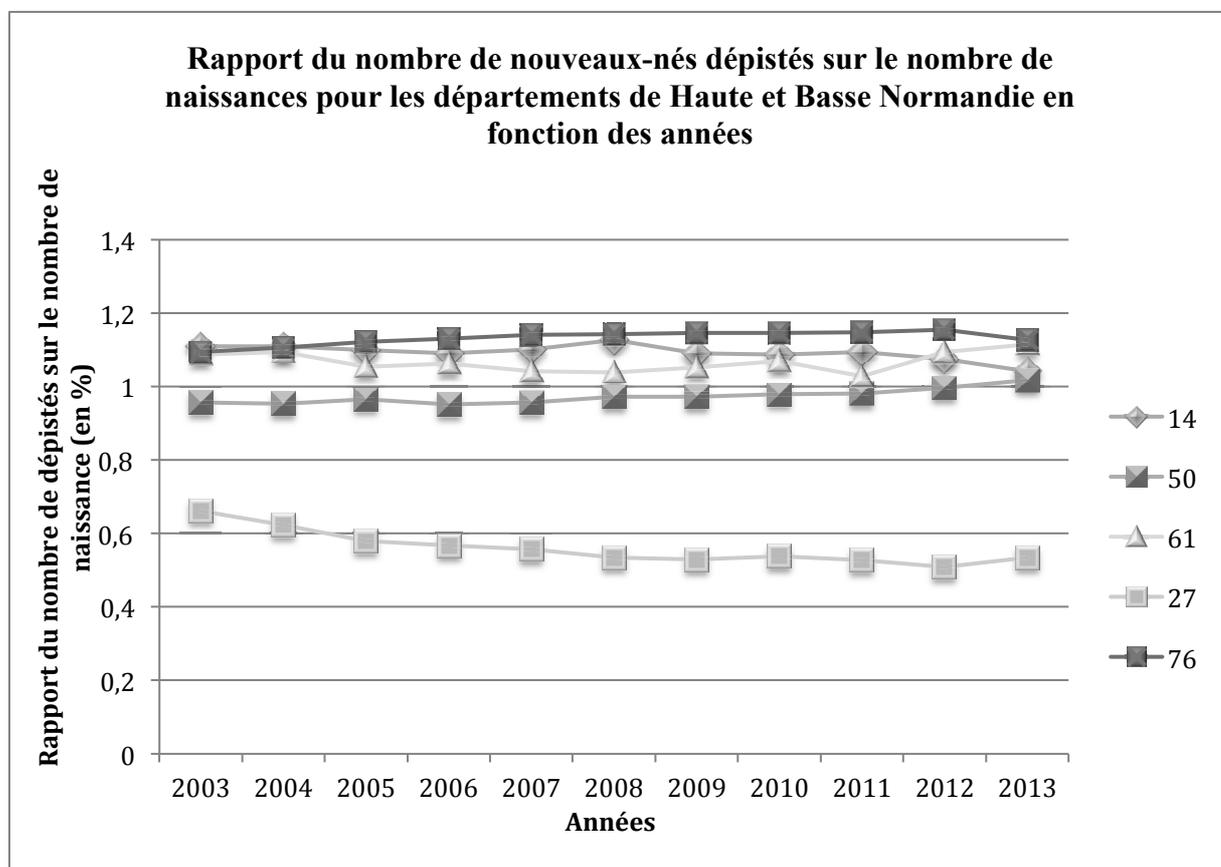


Figure 21 : Rapport du nombre de dépistés sur le nombre de naissances pour les départements de Normandie en fonction des années.

Les résultats montrent clairement que le département de l'Eure (27) de Haute Normandie, se détache des autres départements quant au nombre de dépistages effectués sur les patients par rapport au nombre de naissances observé dans ce département.

2.5. Evolution du dépistage en Seine-Maritime

D'après les données du Centre de Dépistage de Normandie, la synthèse du nombre de dépistage de la PCU en Seine-Maritime depuis 1979 a pu être établie. On note un pic maximal de dépistage pour l'année 1982 avec 21189 tests effectués et une valeur minimale de 16815 tests lors de l'année 1993. Le nombre de dépistage varie selon les années et diminue légèrement de façon non linéaire au fil du temps.

Années	Nombre dépistage				
1979	18226	1991	18617	2003	17362
1980	20102	1992	17779	2004	17327
1981	20534	1993	16815	2005	17604
1982	21189	1994	16911	2006	18098
1983	19362	1995	16914	2007	18340
1984	19709	1996	17527	2008	18346
1985	20251	1997	17291	2009	18287
1986	19899	1998	17282	2010	18739
1987	19249	1999	17300	2011	18551
1988	18753	2000	17742	2012	18493
1989	18604	2001	17784	2013	17569
1990	18342	2002	16990	2014	17502

Tableau 15 : Nombre de dépistages de la PCU en Seine-Maritime de 1979 à 2014

(Données obtenues auprès du Centre de dépistage de Caen)

La mise en relation du nombre de personnes dépistées pour les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012 avec la population exacte durant ces années permet de savoir si cette diminution est la cause d'une diminution proportionnelle de la population dans le département.

- **1982** : 21189 dépistages pour 1 193 108 habitants
- **1990** : 18342 dépistages pour 1 223 429 habitants
- **1999** : 17300 dépistages pour 1 239 138 habitants
- **2007** : 18340 dépistages pour 1 244 611 habitants
- **2012** : 18493 dépistages pour 1 253 931 habitants

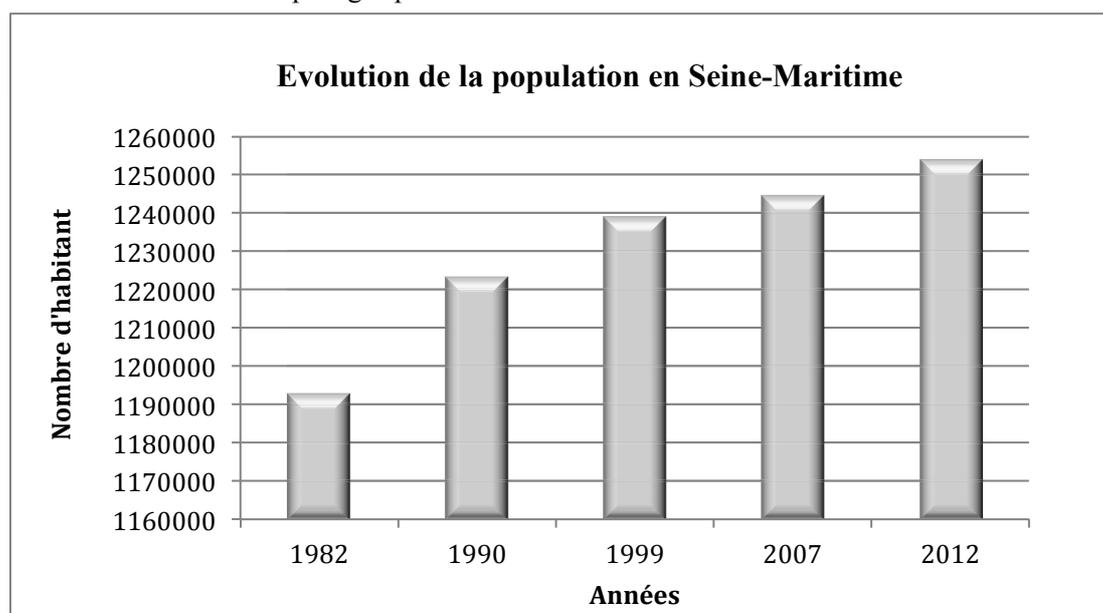


Figure 22 : Recensement de la population en Seine-Maritime en 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012

D'après (INSEE 2015)

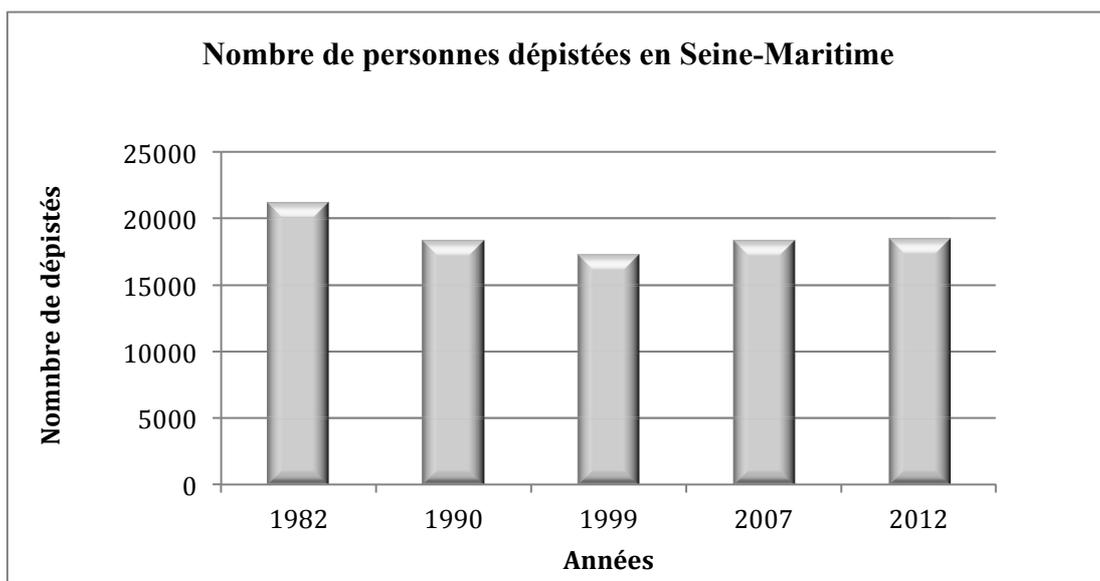


Figure 23 : Nombre de personnes dépistées pour la PCU en Seine-Maritime durant les années 1982, 1990, 1999, 2007 et 2012.

La mise en relation de ces deux graphiques démontre un nombre de dépistés en Seine Maritime qui tend à diminuer au cours des trois premières années et augmente par la suite (Figure 23), alors que la population totale croît de façon continue (Tableau 15 et Figure 22)

2.6. Analyse de la survenue de la PCU en Seine Maritime depuis les années

2000

L'incidence des PCU classiques depuis 2000 spécifiquement en Seine-Maritime semble s'accroître, avec un nombre minimal de 3 PCU et maximal de 6 PCU dépistées sur les 5 dernières années.

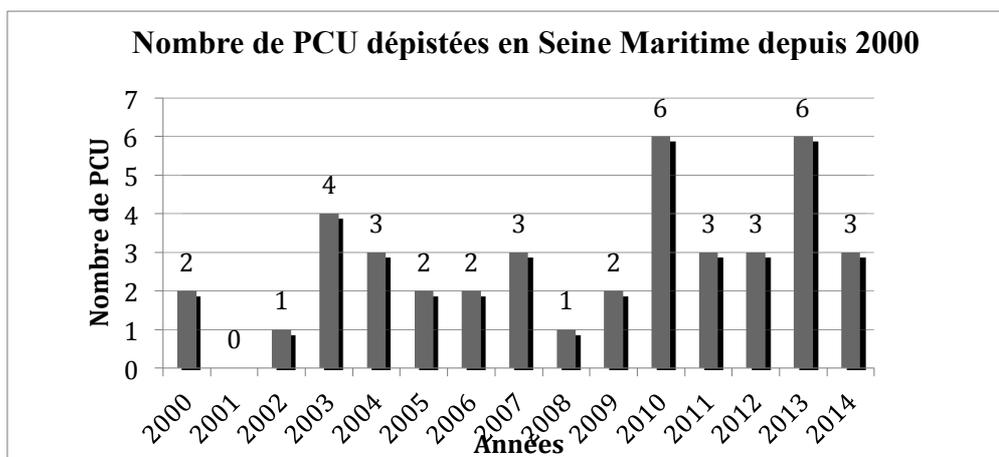


Figure 24 : Nombre de PCU dépistées en Seine Maritime depuis l'année 2000 (donnée du centre de dépistage de Caen)

A la vue de ces résultats, une question subsiste : est-ce le reflet d'une progressive émergence de la PCU, ou, la conséquence d'un dépistage de plus en plus efficace au fil du temps ?

De plus, il serait intéressant de mettre en relation ces résultats avec l'évolution du nombre d'habitants en Seine Maritime depuis les années 2000, afin de savoir si cette augmentation du nombre de PCU est le reflet d'une croissance de la population de ce département.

En résumé, concernant la Seine Maritime, on observe une diminution puis une stabilité du nombre d'individus dépistés, alors que, la population totale de ce département et l'incidence régionale de HN augmentent.

Une explication plausible est le fait d'un dépistage plus efficace et mieux ciblé (attention la Seine Maritime compte un nombre de dépistage plus important que de naissance) et/ou l'émergence de la PCU dans le département. Prudence tout de même quant à l'analyse du nombre de personne dépistées au niveau régional de Haute Normandie, qui comprend à la fois les départements 76 et le 27. Le taux de dépistage est faible dans l'Eure, mais cela serait peut-être dû à un enregistrement du dépistage dans le 76 alors que le lieu de naissance des jeunes patients est le 27.

III. Suivi clinique des patients au CHU de Rouen

La cohorte du CHU de Rouen se compose de **40** patients actuellement suivis par une équipe médicale, pour une prise en charge diététique et un suivi biologique.

A noter : un patient atteint de PCU typique a été sorti de cette partie de l'étude, en raison de sa prise en charge diététique très tardive, ce qui fausserait de façon injustifiée les résultats. En effet, ce jeune patient né en Algérie en 2006 est arrivé en France, à Rouen, à l'âge de 3 ans et demi, alors que le dépistage néonatal n'avait pas été réalisé dans son pays natal. Devant des signes énonciateurs de la maladie (retard psychomoteur, absence de langage), l'enfant a été pris en charge par l'équipe de professionnels du CHU de Rouen dès son arrivée en France.

L'étude du suivi du régime diététique se fait donc sur un total de 22 PCU typiques au lieu de 23 à l'origine.

Sur la totalité des jeunes patients, 22 sont atteints de PCU typiques, 7 de PCU atypiques et 10 d'HMP. Tous dépistés pour HPA à 3 jours de vie grâce au dépistage néonatal systématique.

Comme dit précédemment, l'instauration du régime hypo-protidique doit être la plus rapide possible, dès que la confirmation du diagnostic de PCU est déclarée.

Pour chaque enfant de la cohorte, il a été relevé le nombre de jours passés avant la mise en place du régime. La moyenne de jours écoulés entre la naissance du patient atteint d'HMP, de PCU typique ou PCU atypique, et la mise en place de son régime alimentaire a ensuite été calculée.

Type de la pathologie	Nombre	MOYENNE du nombre de jours avant la prise en charge diététique
Phénylcétonurie typique [>20mg/dl ou 1200µmol/L]	22	10
Phénylcétonurie atypique [3-15mg/dl ou 180-900µmol/L]	7	20
HMP [> 3mg/dl ou 180µmol/L]	10	24

Tableau 16 : Répartition des patients suivis actuellement au CHU de Rouen en fonction de leur type de pathologie, et mise en évidence du temps écoulé avant le début de leur prise en charge diététique.

Le **Tableau 16** montre qu'une PCU typique est prise en charge au CHU de Rouen au bout de 10 jours post-partum, et répond donc aux recommandations de prise en charge après le dépistage à J3 et la confirmation du diagnostic à J10

En résumé, pour la cohorte rouennaise, le démarrage du régime se fait à 10 [5 – 27] jours pour les phénylcétonuries classiques (N=22). Chez les phénylcétonuries atypiques et hyperphénylalaninémies modérées permanentes, on observe que la mise en route du traitement est plus tardive, respectivement 20 [9 – 34] jours (N= 7) et 24 [15 – 42] jours (N=10) de vie.

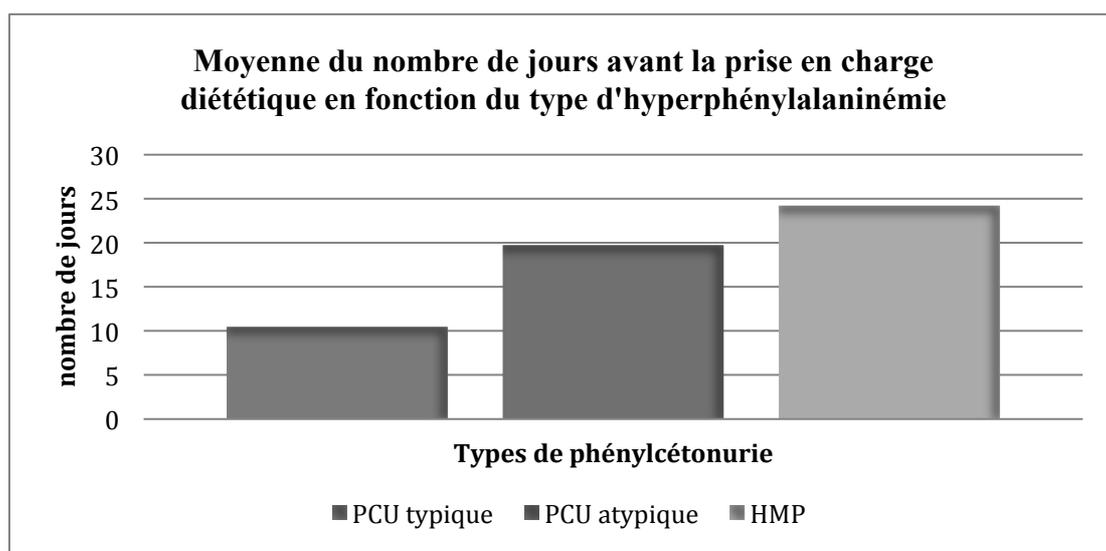


Figure 25 : Moyenne du nombre de jours écoulés, avant la prise en charge diététique, en fonction du type d'hyperphénylalaninémie.

L'histogramme montre une prise en charge deux fois plus rapide pour une PCU typique que pour une PCU atypique, et jusqu'à 2 fois et demie plus rapide, par rapport à une HMP. Cela s'explique par la gravité respective de ces formes de PCU, avec des taux sanguins en Phe bien plus importants pour la PCU typique, que pour la PCU atypique et l'HMP. La prise en charge doit donc être immédiate afin de minimiser au maximum le risque de survenue d'effets néfastes pour le développement cérébral et la croissance du nouveau-né.

IV. Suivi biologique des patients PCU

1. Description de l'étude

Une des études réalisées au CHU de Rouen consistait à déterminer, pour chaque patient suivi, le nombre de prélèvements dont la valeur en Phe plasmatique était supérieure à la norme recommandée. La cohorte a été divisée en 2 groupes selon le type de HPA dont était atteint le patient, puisque les recommandations diffèrent :

- Soit **30** sujets pour les PCU typiques et atypiques (**N < 2 à 5 mg/dl soit 120-300 µmol/L**)
- Et **10** sujets pour les HMP (**N<10 mg/dl soit 600 µmol/L**)

La surveillance annuelle des sujets suit la fréquence établit par le **Tableau 13** (*Cf VIII.1.1.1. surveillance de la concentration en Phe sanguine*).

2. Résultats

Les valeurs obtenues ont été rapportées dans les **Tableaux 17** et **18** ci-dessous, sous forme d'une moyenne de « taux d'échec » (valeurs hors normes recommandées) en fonction des années. L'année notée « 0 » correspond à l'année civile de prise en charge et de mise en place du régime diététique. A noter que les taux de dépistage néonatal et de confirmation de diagnostic n'ont pas été inclus comme valeurs « hors normes » dans l'année n=0, puisque le but de cette étude fût d'analyser la bonne surveillance biologique et le maintien des concentrations en Phe plasmatique dans la fourchette recommandée.

L'étude s'est portée sur les 10 premières années, en partant du principe qu'après cet âge, les risques de troubles de la croissance étaient moindres.

2.1. Résultats obtenus pour les 30 patients atteints de PCU typiques ou atypiques

Pour chacun de ces patients, a été calculé le nombre de valeurs hors fourchette de **2 à 5 mg/dl (120-300 µmol/L)** grâce à leur fiche de suivi individuel, où est recensé la totalité des prélèvements biologiques effectués en fonction des années.

Les valeurs retenues dans la colonne de droite sont le reflet en pourcentage du nombre de prélèvement en « échec » sur la totalité des prélèvements du groupe concerné (30 patients) en fonction des années.

*Prenons pour exemple le petit J.A, enfant âgé de 7 ans et suivi actuellement au CHU de Rouen pour PCU classique. Durant sa première année de vie (année 0), nous avons enregistré pour J.A, 48 mesures de Phe sanguine (hors mesures de dépistage et de confirmation de diagnostic) avec 7 valeurs au delà de 5 mg/dl (300 µmol/L). Le taux d'échec pour cet enfant s'élevait donc à 14,58%. De même, lors de sa deuxième année (année 1), 15 mesures sur 44 au total étaient au delà de 5 mg/dl (300 µmol/L), soit un taux d'échec de 34,09%. Nous avons établi chaque taux d'échec pour chaque enfant atteint de PCU en fonction des années afin d'obtenir une moyenne par année. Ces moyennes sont résumées par le **Tableau 17**.*

ANNEES	« taux d'échec » en %
année 0	28,66
année 1	19,19
année 2	28,82
année 3	40,21
année 4	39,98
année 5	46,08
année 6	46,54
année 7	57,55
année 8	55,31
année 9	64,19

Tableau 17 : Moyenne en pourcentage des valeurs hors normes pour les 30 patients atteints de PCU, en fonction des années.

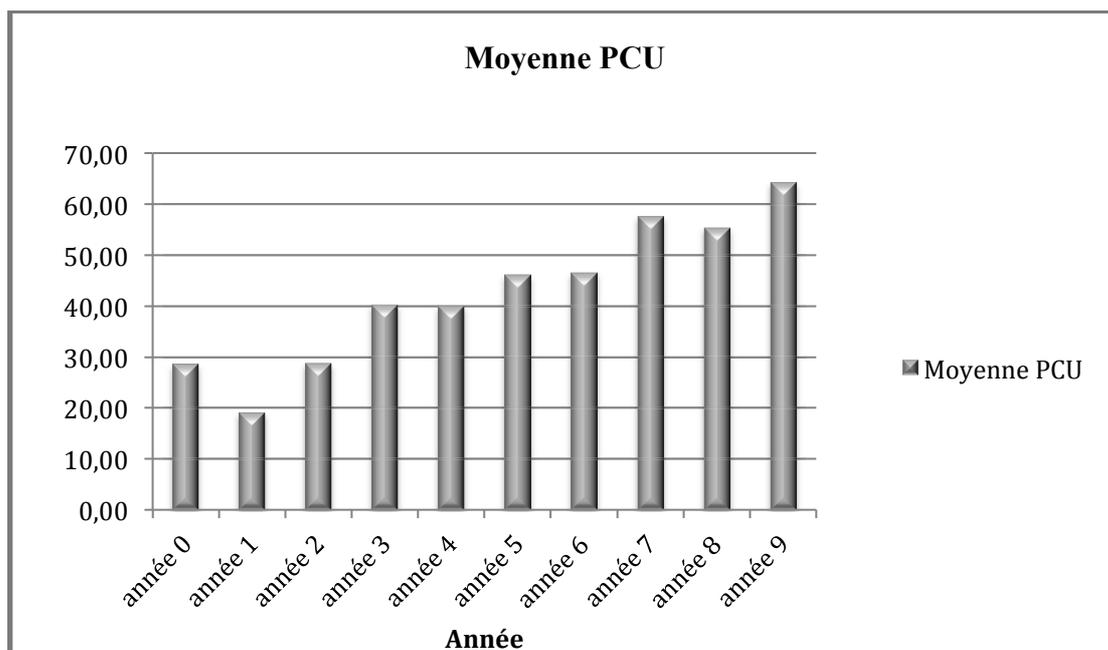


Figure 26 : Histogramme reflétant la moyenne en pourcentage des valeurs hors normes pour les 30 patients atteints de PCU, en fonction des années

Pour la PCU, les taux en Phe diminuent rapidement de l'année 0 à l'année 1 d'un facteur de 1,5. Puis, à partir de la 3^{ème} année (année 2), les taux ne cessent d'augmenter pour atteindre 50% d'échec entre l'année 6 et 7 (soit 1 prélèvement sur 2 supérieur aux normes). De plus, il est important de noter qu'un taux très élevé de 64,19% de concentrations en Phe supérieures à **5 mg/dl** est observé lors de la dernière année, il reflète un quasi abandon du régime.

2.2. Résultats obtenus pour les patients atteints d'HMP

De même que pour la PCU, la colonne de droite reflète la moyenne des taux d'échec des 10 enfants suivis au CHU de Rouen. Sur les 10 patients atteints d'HMP, aucun n'est encore assez âgé pour pouvoir inclure la 10^{ème} année (année 9) dans l'étude.

ANNEES	« taux d'échec » en %
année 0	0,71
année 1	0,80
année 2	1,59
année 3	4,65
année 4	4,65
année 5	7,48
année 6	0,00
année 7	0,00
année 8	0,00

Tableau 18 : Moyenne en pourcentage des valeurs au-delà de 10 mg/dl pour les 10 patients atteints d' HMP, en fonction des années.

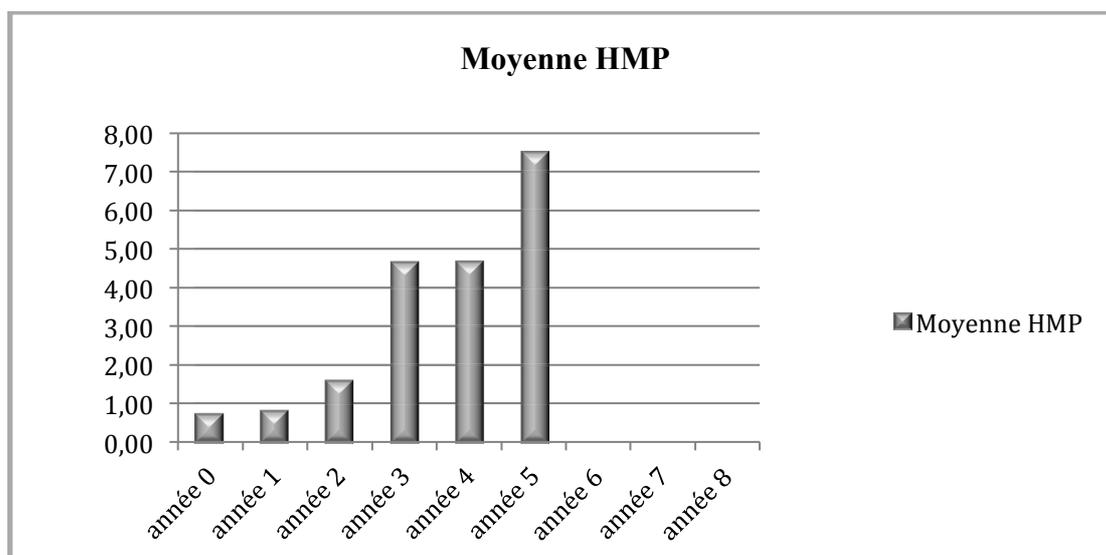


Figure 27 : Histogramme reflétant le moyenne en pourcentage des valeurs au delà de 10 mg/dl pour les 10 patients atteints d'HMP, en fonction des années

Pour l'HMP, l'évolution des résultats en fonction du temps augmente de façon légère durant les trois premières années. Deux pics surviennent lors de l'année 3 ($x=4,65\%$) et l'année 5 ($x=7,48\%$) qui représente un maximum en terme de taux d'échec pour le suivi de l'HMP. Au cours des années suivantes 6, 7 et 8, aucune valeur au-delà des normes n'est observée chez ces 10 patients suivis au CHU de Rouen.

3. Analyse des résultats obtenus :

La Figure 28 met en commun les Figures 26 et 27, pour permettre une analyse du suivi biologique de la cohorte du CHU de Rouen dans sa globalité.

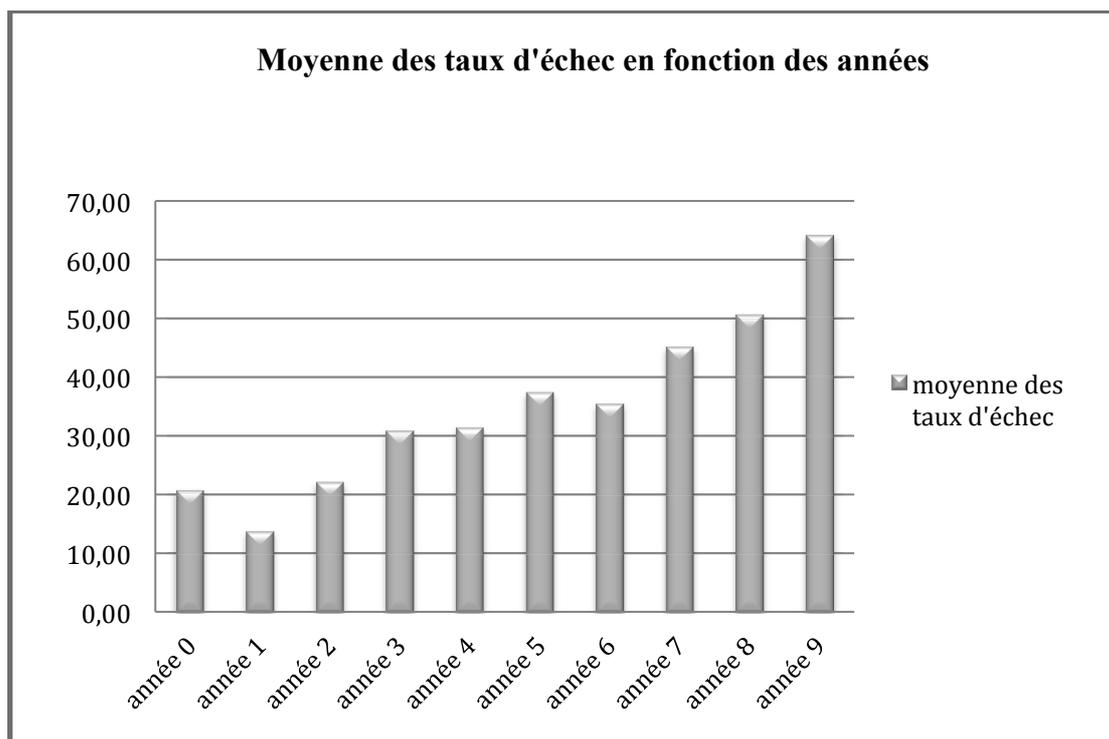


Figure 28 : Histogramme reflétant la moyenne des valeurs « échecs » pour la totalité des jeunes patients suivis (PCU ou HMP), en fonction des années.

4. Conclusion

La **Figure 28** reflète une bonne prise en charge de la maladie durant les 3 premières années de vie du nouveau-né atteint de PCU ou HMP. Pour ces années, on relève moins d'une valeur « hors normes » sur 4, et jusqu'à 1 sur 7 pour l'année 1. Cependant, au-delà de cette période, les résultats sont de moins en moins bons et laissent à penser à un relâchement du régime qui induit une réelle augmentation de la concentration de Phe dans le sang.

Divers facteurs peuvent en être la cause :

- Le développement de la parole et du caractère de l'enfant vers l'âge de 2-3ans, amène à la confrontation face aux parents qui abandonnent le conflit.
- L'âge de la diversification alimentaire, l'envie de découverte de nouvelles saveurs et en contrepartie, une lassitude de consommer quotidiennement les mêmes aliments ou des produits PCU avec un goût désagréable.

Une des principales causes de ce relâchement précoce du régime, reste l'entrée à l'école de l'enfant malade. Le début d'une vie sociale avec des jeunes du même âge, la comparaison des modes de vie, amènent le patient à modifier son régime. A cela s'ajoute le fait pour l'enfant d'être à l'extérieur, hors du cocon familial ce qui induit une difficulté supplémentaire de respecter les mêmes règles diététiques instaurées durant ces toutes premières années.

ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES :

ANNEXE 1 : Feuille d'identification à envoyer à l'AFDPHE pour tout nouveau-nés avec un taux Phe >3mg/dl (180 µmol/L)

ANNEXE 2 : Feuille de consentement pour une étude génétique à des fins médicales.

ANNEXE 3 : Feuille analyse des ptérines et DHPR.

ANNEXE 4 : Tableau des équivalences des fruits et légumes

ANNEXE 5 : Composition des différentes formules PCU existantes en fonction de l'âge du patient.

ANNEXE 6 : Supplémentation énergétique : Mélange de vitamines et minéraux

ANNEXE 7 : Ensemble de photos :

- Plateaux repas « types » pour les enfants atteints de PCU comprenant aliments et formules PCU.
- Gamme de spécialités de formules PCU.
- Gamme de produits diététiques à faible teneur en Phe.

Consentement écrit pour une étude génétique à des fins médicales

Je soussigné(e), Monsieur, Madame ⁽¹⁾
atteste que conformément aux prescriptions des articles R.1131-4 et R.1131-5 du Code de Santé Publique, j'ai donné mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique à partir d'un prélèvement biologique réalisé

- sur moi-même
- sur mon enfant mineur : nom prénom
- sur la personne placée sous ma tutelle : nom prénom

Cette analyse repose sur une étude du patrimoine génétique. Elle a pour but de déterminer s'il existe une anomalie en rapport avec la maladie envisagée ou présente

- chez moi-même
- chez mon ou mes enfant(s) mineur(s)
- dans ma famille
- chez la personne placée sous ma tutelle
- chez mon conjoint ou dans sa famille

- Ce prélèvement ne pourra être utilisé à une autre fin, sans mon accord préalable.
- Les résultats de cette analyse ne seront transmis à aucun membre de ma famille sans mon accord. Au cas où je serais dans l'impossibilité de recevoir ces résultats, conformément à l'article L.1111-6, je souhaite désigner comme personne de confiance : nom prénom pour recevoir cette information génétique.
- Dans le cadre d'une enquête génétique familiale, il m'appartiendra de prendre les contacts nécessaires auprès des membres de ma famille.
- J'accepte que du matériel biologique soit conservé pour d'éventuelles analyses ultérieures dans le cadre de cette maladie.

Fait à Rouen, le

Signature ⁽²⁾:

⁽¹⁾ rayer la mention inutile

⁽²⁾ signature du patient, des titulaires de l'autorité parentale ou de la tutelle.

Nous vous rappelons que les données vous concernant peuvent faire l'objet d'un traitement informatique et sont protégées par les dispositions de la loi "informatique et libertés" (Loi n°78-17 de janvier 1978, modifiée). Vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification.

ATTESTATION D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR UNE ANALYSE GENETIQUE A DES FINS MEDICALES

Conformément à l'article R.1131-5 du Code de Santé Publique, je soussigné(e),
Docteur
certifie avoir informé Monsieur ou/et Madame ⁽¹⁾
des caractéristiques de la maladie envisagée ou présente

- chez lui ou elle-même
- chez son ou ses enfant(s) mineur(s)
- dans sa famille
- chez la personne placée sous sa tutelle : nom prénom
- chez son conjoint ou dans sa famille

Je certifie l'avoir informé(e) des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.

Je certifie avoir recueilli son consentement, conformément à l'article R.1131-4 du Code de Santé Publique.

Fait à Rouen, le

Visa du médecin demandant l'étude génétique :

⁽¹⁾ rayer la mention inutile

ANNEXE 3 : Feuille analyse des ptérines et DHPR

	Applicable le : 19/07/2012	Réf : LABQ4354-INFO-0002	Version :
	Fiche de demande Dihydroptéridine réductase (DHPR) Ptérines urinaires (Néoptérine et Biotérine)		Approuvateur CAILLIERE Z Ma'atem JEANNESSON ELISE

PATIENT		SERVICE DEMANDEUR	
Nom :	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Date de naissance :	HOPITAL :	Adresse : Service : Tél : Fax :
Prénom :		Taux phénylalanine à la naissance :	
Sexe :		Dernier taux avant prélèvement :	
Nom du prescripteur : Tél : Signature :		Nom du préleveur : Date du prélèvement : Heure (de préférence le matin) :	

EXAMENS DEMANDES DANS LE CADRE D'UNE HYPERPHENYLALANINEMIE

DHPR (activité dans les globules rouges) PTERINES URINAIRES

1- Activité DHPR :

- Sang déposé sur un «carton Guthrie». **Au moins 6 belles tâches de sang** (couvrant tout le cercle).
- **Laisser sécher à l'obscurité.** Identifier la carte et mettre dans une enveloppe.

2- Ptérines urinaires *1 :

- Échantillon d'urine fraîchement collecté, impérativement avant démarrage du test au BH4.
- **Imbiber totalement l'ensemble de la partie buvard de 2 «cartons Guthrie».**
- **Laisser sécher à l'obscurité.** Identifier la carte et mettre dans une enveloppe.

3- Envoi par courrier postal simple à l'adresse suivante :

Dr MB Caillierez et Dr E Jeannesson
 Structure de Biochimie et Biologie Moléculaire, Nutrition et Métabolisme
 Laboratoire de Biologie Médicale - CHU de Nancy
 Allée du Morvan
 54511 Vandoeuvre lès Nancy cedex – France

Mettre les deux enveloppes accompagnées de la fiche de demande dans une grande enveloppe.

Pour joindre les biologistes référents: b.caillierez@chu-nancy.fr, e.jeannesson@chu-nancy.fr;
Tél:+33.(0)3.83.15.30.35

N'UTILISER NI papier aluminium NI pochettes plastiques qui facilitent la réteration d'humidité.
 Bien indiquer les taux de phénylalanine au dépistage **ET** le dernier ta ux.

4-Facturation : DHPR : BHN 120 Ptérines urinaires : B 500

Ce tri diagnostique doit être réalisé chez tout nouveau-né présentant une hyperphénylalaninémie, quelle que soit son importance (20% des sujets déficitaires en BH4 ont une phénylalaninémie néonatale inférieure à 6 mg/dl).

Les trois principaux déficits responsables de « variants » de PCU sont repérables par l'analyse des ptérines urinaires pour les déficits en GTP-cyclohydroxylase et en Biotérine synthétase, et par la mesure de l'activité DHPR dans les globules rouges pour le déficit en Dihydroptéridine réductase.

AUTRES CADRES DE RECHERCHE D'UN DEFICIT EN TETRAHYDROBIOPTERINE

<input type="checkbox"/> PTERINES urinaires*1	<input type="checkbox"/> PTERINES LCR (2 ml LCR congelé)	<input type="checkbox"/> PTERINES plas ma (2 ml plasma/sérum congelé)
---	---	--

LEGUMES	A peser pour 1part (g)	LEGUMES	A peser pour 1part (g)
Ail	10	Haricot beurre plat cuit	35
Artichaut (fond)	15	Haricot vert cru	25
Asperge	30	Haricot vert cuit	35
Aubergine	55	Haricot vert plat cru	25
Avocat	10	Haricot vert plat cuit	35
Banane Plantin (légume antillais)	75	Igname (légume antillais)	30
Bette ou carde	20	Maïs	15
Betterave	40	Manioc	45
Brocoli	15	Navet cru	115
Carotte crue	55	Navet cuit	140
Carotte cuite	100	Oignon	65
Céleri branche cru, coeur de céleri cru	100	Oseille	15
Céleri branche cuit, coeur de céleri cuit	85	Panais	35
Céleri-rave	40	Patate douce crue	20
Champignon de Paris cru	20	Patate douce cuite	20
Champignon de Paris cuit	20	Pâtisson cru	45
Chataîgne crue ou marron cru	25	Pâtisson cuit	45
Chataîgne cuite ou marron cuit	25	Persil	15
Chou blanc	65	Petits pois	10
Chou de Bruxelles	20	Piment cru	30
Chou de Chine cru	45	Piment cuit	60
Chou de Chine cuit	45	Pissenlit	15
Chou rave	50	Poireau cru	35
Chou romanesco	20	Poireau cuit	65
Chou rouge cru	80	Pois gourmands crus	20
Chou rouge cuit	40	Pois gourmands cuits	20
Chou vert frisé cru	10	Poivron	70
Chou vert frisé cuit	10	Pomme de terre crue	20
Chou-fleur cru	30	Pomme de terre cuite	20
Chou-fleur cuit	30	Pousse de bambou crue	20
Christophine ou chayote (légume antillais)	55	Pousse de bambou cuite	35
Citrouille/potiron/potimarron cru	60	Radis noir	100
Citrouille/potiron/potimarron cuit	85	Radis rose	85
Civette	10	Raifort	45
Cœur de palmier	20	Rutabaga cru	60
Concombre	105	Rutabaga cuit	60
Cornichon	175	Salade chicorée	30
Courgette longue/ronde/courge spaghetti	45	Salade cresson	15
Crosnes	20	Salade iceberg	30
Echalote	30	Salade laitue	30
Endive	90	Salade laitue romaine	30
Epinard	15	Salade mâche	20
Fenouil	40	Salade pourpier	30
Feuille de vigne	25	Salade scarole	30
Fruit à pain (légume antillais)	75	Salade trévisse	30
Germe de soja (haricots mungo)	25	Salsifis	40
Gombo ou okra (légume antillais)	30	Taro cru	25
Haricot beurre cru	25	Taro cuit	70
Haricot beurre cuit	35	Tomate crue	90
Haricot beurre plat cru	25	Tomate cuite	70

Tomate en concentré	25	FRUITS FRAIS	A peser pour 1part (g)	
Tomate en coulis	55		Abricot frais	40
Topinambour	30		Ananas frais	95
		Baie de sureau	50	
CHAMPIGNONS DIVERS	A peser pour 1part (g)	Banane	40	
Bolet orange	30	Carambole (fruit antillais)	45	
Bolet rude	30	Cassis	45	
Cèpe	20	Cerise	85	
Chanterelle / girole	30	Citron	80	
Oronge	165	Citron lime (fruit antillais)	95	
Pleurote	20	Clémentine/mandarine/tangerine	80	
		Coing	165	
FRUITS AU SIROP	A peser pour 1part (g)	Corossol (fruit antillais)	60	
Abricot au sirop	75	Figue de Barbarie (fruit antillais)	40	
Airelles au sirop	115	Figue fraîche	110	
Ananas au sirop	220	Fraise	105	
Cerises au sirop	95	Framboise	55	
Figues au sirop	220	Fruit de la passion	30	
Fraises au sirop	125	Goyave	65	
Framboises au sirop	90	Grenade	70	
Litchis au sirop	40	Groseilles	45	
Mandarines au sirop	135	Kaki	75	
Mangues au sirop	70	Kiwi	45	
Myrtilles au sirop	85	Kumquat (fruits antillais)	35	
Pamplemousse au sirop	60	Litchi	60	
Pêches au sirop	145	Mangue	200	
Poires au sirop	1000	Melon	85	
Prunes au sirop	665	Mirabelle	90	
Raisins au sirop	195	Mûre	50	
		Myrtille	85	
		Nectarine / Brugnon	180	
		Nèfle du Japon	145	
		Pamplemousse blanc et rose	55	
		Papaye	400	
		Pastèque	135	
		Pêche	105	
		Poire	180	
		Pomme	285	
		Orange	65	
		Pomme cannelle (fruit antillais)	30	
		Prune	145	
		Quénette (fruit antillais)	125	
		Raisin blanc et noir	105	
		Rhubarbe	120	
		Sapote (fruit antillais)	35	
		Sapotille (fruit antillais)	145	

ANNEXE 4 : Tableau de la teneur en Phe des fruits et légumes en système de parts de Phe : 1part = 20mg Phe

Produits	Portion	Kcal	EP en g	AA en g	L en g	G en g	Ca en mg	Fer en mg	Age recommandé
PKU ANAMIX INFANT	3 mesurette de 5g	69	2	2.3	3.5	7.4	61.5	1.2	Naissance
NO PHENYL	3 mesurette de 4,5g	68.4	1.7	2	3.6	7.2	52.7	0.8	Naissance
PhénylFREE 1	3 mesurette de 4,5g	68	2.2	2.6	3.5	6.9	89	1.3	Naissance
PKU gel	Sachet de 24g	81	10	11.90	0	10.3	260	3.4	A partir de 1 an
PKU ANAMIX JUNIOR neutre	Sachet de 29g	113	8.4	10	3.9	11	274	4.1	A partir de 1 an
PHLEXY -10	Sachet 20g	69	8.33	10	0	8.8	0	0	A partir de 1 an
MILUPA PKU 2 MIX	4 dosettes de 7,5g	134.4	8.1	9.72	5.67	12.75	310.5	4.05	A partir de 1 an
PHENYLADE 40	Sachet de 25g	84.5	10	11.9	0.5	10	212	3.47	A partir de 1 an
XP MAXAMAID	1 mesurette de 34g	105.6	8.5	10.2	0.17	17.34	275.4	4.08	A partir de 1 an
PhénylFREE 2	2 mesurette de 14.9g	123	6.6	7.86	2.58	18	219	3.75	A partir de 18 mois
PhénylFREE 2HP	2 mesurette de 15.1g	117	12	14.3	1.9	13.2	294	4.71	A partir de 18 mois
PKU express	Sachet de 25g	74	15	18	0.1	3.4	299	5.4	A partir de 3 ans
PKU cooler 15	Gourde de 130mL	92	15	18	0.5	7	299	5.4	A partir de 3 ans
ADD-INS	Sachet de 18,2g	86	10	11.1	5.1	0	178	2.6	A partir de 4 ans
PKU 2 Activia tomato	Sachet de 50g	196	14	16.8	4	26	336	4	A partir de 8 ans
PKU 2 Shake choco	Sachet de 50g	196	14	16.8	4.1	25.9	335	4	A partir de 8 ans
PKU 2 Fruta	Gourde de 100mL	126	14	16.8	0	17.4	336	4	A partir de 8 ans
MILUPA PKU 2 secunda	30g de produit	92.1	21	25.2	0	2.04	504	6	A partir de 8 ans
XP MAXAMUM	1 mesurette de 34,5g	102.5	13.45	16.21	0.15	11.73	201	8.1	A partir de 8 ans
PHENYLADE MIX	Dosette de 40g	162.4	10	11.9	5.6	18	340	4.8	A partir de 8 ans
PKU 3 Shake café	Sachet de 50g	181	21	25.2	2.3	19.1	412	4	A partir de 15 ans

ANNEXE 5 : Composition des différentes formules PCU existantes, en fonction de l'âge du patient.

EP : équivalent protidique

AA : Acides aminés

G : Glucides

L : Lipides

Ca : Calcium

	fruitivits	seravit pediatric	plexy-vit	plexy-vit	PFD1	Energivit
portion en g	6	100	7	5 comprimés	100	100
kcal	2	300	0.2	1.4	530	492
P (g)	0	0	0	0	0	0
G (g)	0.5	75	0	0	60	66.7
L (g)	0	0	0	0.14	32	25
W6 (g)	0	0	0	0	5.3	4.2
W3 (mg)	0	0	0	0	450	400
taurine (mg)	0	0	0	0	37	0
vit A ($\mu\text{g ER}$)	500	4200	800	800	550	392
vit D (μg)	15	55.5	10	10	11.3	8.7
vit E (mg)	9.3	21.4	9	9	8.8	4.6
vit K (μg)	60	166	70	70	53	37.2
vit B1 (μg)	1.2	3.2	1.2	1.2	1.32	0.5
vit B2 (μg)	1.4	4.4	1.4	1.4	1.21	0.5
vit B6 (mg)	1.7	3.4	1.6	1.6	1.21	0.5
vit B12 (μg)	2.8	8.6	5	5	2.6	1.2
vit PP (mg)		35	20	20		
Niacine (mg)	250	35			12.1	7.5
acide folique (mg)	240	303	700	700	132	55
acide pantothénique (μg)	4700	17000	5000	5000	4600	2800
vit B8 (μg)	1867	214	150	150	47	18.2
vit C (mg)	667	400	50	50	74	49
choline (mg)	250	350			74	91
inositol (mg)		700			105	98
carnitine (mg)					63	
calcium (mg)	804	2570	1000	1000	790	410
phosphore (mg)	502	1714	775	775	530	300
magnésium (mg)	201	357	300	300	79	58
fer (mg)	10	69	15	15.1	10.5	8.1
zinc (mg)	10	46	11	11.1	10.5	8.1
manganèse (mg)	1.5	4.6	1.5	1.5	470	0.43
molybdène (μg)	68	351	70	70	0	12
civre (mg)	1000	4600	1500	1505	1050	430
iode (μg)	169	332	150	150	90	83
sélénium (μg)	41	137	75	75	15.8	15.5
chrome (μg)	41	137	30	30	0	13.8
sodium (mmol)	0.2	0.8	traces	0	12.17	8.3
potassium (mmol)	0.1	0.1	traces	0	17.7	12.84
chlorure (mg)	0	0.6	traces	1.5	530	355
fibres	0.2		0.4	1.8		

ANNEXE 6 : Supplémentation énergétique : Mélange de vitamines et minéraux

ANNEXE 7 : Ensemble de photos



Photo 1 :
Repas « type » d'un nourrisson atteint de PCU.



Photo 2 :
Repas « type » d'un enfant ou adulte atteint de PCU.



Photo 3 :
Exemple de diverses formules PCU existantes.



Photos 4 et 5 :
Produits diététiques pour PCU ne
contenant pas de Phe.



Bibliographie

- Abadie V., Berthelot J., Feillet F., Maurin N., Mercier A., Ogier de Baulny H. et De Parscau L. 2001. « Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria : the French database ». *Early Human Development* 65 (2) : 149-58
- Abbott. 2001. *The Abbott Nutrition Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols*. 4eme edition Abbott Laboratories. Columbus.
- Acosta Phyllis B. 1996. « Nutrition studies in treated infants and children with phenylketonuria : vitamins, menerals, trace elements. » *J Pediatr* 155 (1) : 136-39.
- Ahring, K.K. 2010. « Large neutral amino acids in daily practice ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 (3) : 187-90.
- Anderson P.J., et Leuzzi V. 2010. « White matter pathology in phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 99 : 3-9.
- Anonyme. 2015. « Tryptophan ». *Wikipedia, the Free Encyclopedia*. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tryptophan&oldid=684966044>.
- AFDPHE. 2015. « Rapport d'activité 2013 ». Consulté le août 2. <http://phenylketonurie.org/WordPress3/wp-content/uploads/2015/02/8-Bilan-AFDPHE-2013-du-d%C3%A9pistage-n%C3%A9onatal-de-la-PCU.pdf>.
- Harvard Bioscience. 2015. « Analyseur d'amino-acide - Biochrom 30+ - Harvard Bioscience, Inc. - Vidéos ». Consulté le septembre 20. <http://www.directindustry.fr/prod/harvard-bioscience-inc/product-23613-80668.html>.
- Antisdel J.E., et Chrisler J.C. 2000. « Comparaison of eating attitudes and behaviors among adolescent and young women with type 1 diabetes mellitus and phenylketonuria. » *J. Dev. Behav. Pediatr.* 21 : 81-86.
- Aubourg, P., J. Baruteau, J-F Benoist, J-P Bonnefont, C. Bonnemains, P. Broué, C. Caillaud, et A. Cano. 2011. *Maladies métaboliques héréditaires*. Wolters Kluwer France. Doin.
- Belanger-Quitana A., Burlina A., Harding C.O. et Muntau A.. 2011. « Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. » *Molecular Genetics and Metabolism* 104 : 19-25.
- Belloso L.M, et Lowitt M.H. 2003. « Cutaneous finding in a 51-year-old with phenylketonuria » 49 : 190-92.
- Bilder D., Burton B., Coon H., Leviton L., Ashworth J., Lundy B. et al. 2013. « Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 108 (3) : 155-60.
- Biorad. 2015. « Quantase Neonatal Phenylalanine Screening 903 Ver. 2 ». Consulté le août 3. <http://br-licitamex.com.mx/CDG/INSTRUCTIVOS%20Y%20MANUALES/CSD%20Clinical%20Systems%20Division/5325052-5325053-Quantase%20Phenylalanine%20Screening.pdf>.
- Blau N. 2008. « Defining tetrahydroptérim (BH4)-responsiveness in PKU. » *J. Inherit. Metab. Dis.* 31 : 2-3.
- Blau N., et Erlandsen H. 2004. « The metabolic and molecular bases of tetrahydroptérim-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. » *Molecular Genetics and Metabolism* 82 : 101-11.

- Blau N. et Fiege B. 2007. « Assessment of tetrahydrobioptérine (BH4) responsiveness in phenylketonuria. » *J.Pediatr* 150 : 627-30.
- Blau N., Van Spronsen F. et L. Levy H.. 2010. « Phenylketonuria ». *The lancet* 376 (9750) : 1417-27.
- Bone A., K. Kuehl A. et Angelino A. 2012. « A Neuropsychiatric Perspective of Phenylketonuria I : Overview of Phenylketonuria and Its Neuropsychiatric Sequelae ». *Psychosomatics* 53 (6) : 517-23.
- Boneh A., Francis D.E., Humphrey M., Upton H.J. et Peters H.I. 2006. « Three-year audit of the hyperphenylalaninaemia/phenylketonuria spectrum in Victoria. » *J. Pediatr. Child Health* 42 : 496-98.
- Bradburn N.C., Wappner R.S., Lemons J.A., Meyer B.A., et Roberts R.S. 1985. « Lactation and phenylketonuria ». *Am. J. Perinatol* 2 : 138-41.
- Brown A.S., Fernhoff P.M., Waisbren S., Frazier D., Singh R., Rohr F. et al. 2002. « Barriers to successful dietary control among pregnant woman with phenylketonuria. » *Genet. Med* 4 : 84-89.
- Brumm V.L., Bilder D., et Waisbren S. 2010. « Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria », n° 99 : 59-63.
- Burton B., Leviton L., Vespa H., Coon H., Longo N., D. Lundy B. et al. 2013. « A diversified approach for PKU treatment : Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics ». *Molecular Genetics and Metabolism* 108 (1) : 8-12.
- Camp Kathryn M., Parisi M., Acosta P., Berry G., A. Bilder D., Blau N. et al. 2014. « Phenylketonuria Scientific Review Conference : State of the science and future research needs ». *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2) : 87-122.
- Casey L. 2013. « Caring for Children with Phenylketonuria ». *Canadian Family Physician* 59 (8) : 837-40.
- Cheillan, David. 2015. « Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant ». Consulté le août 5. http://www.afdphe.org/sites/default/files/recommandations_afdphe_gsppcu.pdf.
- Cleary M., Trefz F., Muntau A., Feillet F., Van Spronsen F., Burlina A., et al. 2013. « Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria : A review of possible relationships with outcomes ». *Molecular Genetics and Metabolism* 110 (4) : 418-23.
- Cleary M., Walter J.H., Wraith J.E., White F., Tyler K., et Jenkins J.P.. 1995. « Magnetic resonance imaging in phenylketonuria : reversal of cerebral white matter change ». *J Pediatr*, n° 127(2) : 251-55.
- De Lonlay P., Dubois S., Valayannopoulos V., Depondt E., Ottolenghi C., et Rabier D.. 2013. *Prise en charge médicale et diététique des maladie héréditaires du métabolisme*. Springer.
- Dhondt, J.-L. 2015. « Deficit en dihydroptéridine-réductase ». Consulté le août 7. <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-dihydropt.pdf>.
- Dhondt J.L., et Hayte J.M. 2002. « Repérage des hyperphénylalaninémies par déficit en tétrahydrobioptérine ». *Annales de Biologie Clinique* 60 (2) : 165-71.
- Ding, Z., Harding C.O., Rebuffat A., Elzaouk L., Wolff, J.A. et Thony B. 2008. « Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. » *Mol. Ther.* 16 : 673-81.

- Dobrowolski S., Borski K., Ellingson C.C., Koch R., Levy H., et Naylor E.W. 2009. « A limited spectrum of phenylalanine hydroxylase mutations is observed in phenylketonuria patients in western Poland and implication for treatment with 6R tetrahydropterin. » *J. Hum. Genet* 54 : 335-39.
- Durand G., et Beaudeau J.L. 2011. *Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier.
- Durand, R. 1991. « Une nouvelle classe de protéines : les molécules chaperonnes ». *Médecine/Science* 7 (5) : 496-99.
- Folling, A. 1934. « Uber Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbezzillitat ». *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*, n° 227 : 169-76.
- Frederico M. 2002. « Phosphorylation and Mutation of Ser16 in Human Phenylalanine Hydroxylase ». *The journal of Biological Chemistry* 277 : 40937-43.
- Gassio R., Artuch R., Vilaseca M.A., Fuste E., Colome R., et Campistol J. 2008. « Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients ». *Neuropsychology* 22 : 426-31.
- Gassio R., Campistol J., Vilaseca M.A., Lambruschini N., Cambra F.J., et Fuste E. 2003. « Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? » *Acta Paediatr.* 92 : 1474-78.
- Greco, F.A. 2015. « Plasma amino acids : MedlinePlus Medical Encyclopedia ». *Plasma amino acids..* <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003361.htm>. Consulté le 11 Octobre 2015.
- G.Travert. 2013. « Dépistage néonatal - EM|Premium ». <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/64840/resultatrecherche/>. Consulté le 3 Mai 2015.
- Guttler F., Olesen E.S., et Wamberg E. 1969. « Diurnal variations of serum phenylalanine in phénylketonuric childrenon low phenylalanine diet. » *Am. J. Clin. Nutr* 22 : 1568-70.
- Guzzetta V., Bonapace G., Dianzani I., Parenti G., Lecora M., Giannattasio S. et al. 1997. « Phenylketonuria in Italy : distinct distribution pattern of three mutations of the phenylalanine hydroxylase gene. » *J. Inherit. Metab. Dis.* 20 : 619-24.
- Harding C.O. 2008. « Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. » *Clin. Genet.* 74 : 97-104.
- HAS. 2015. « Dépistage néonatal par MS/MS ». Consulté le août 5. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu_depistage_neonatal_vf.pdf.
- « HAS : Haute Autorité de Santé ». 2015. Consulté le août 5. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf.
- « HAS-Haute Autorité de Santé ». 2015. Consulté le août 5. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d0a273400a7c247bd429fafb2f614842.pdf.
- Heintz C., Cotton R.G., et Blau N. 2013. « Tetrahydrobioptérin, its mode of action on phenylalanine hydroxylase, and importance of genotypes for pharmacological therapy of phenylketonuria. » *Hum. Mut* 34 : 927-36.
- Hennermann J., Roloff S., Gebauer C., Vetter B., Von Arnim-Baas A., et Mönch E. 2012. « Long-term treatment with tetrahydrobiopterin in phenylketonuria : Treatment strategies and prediction of long-term responders ». *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (3) : 294-301.

- Hilton M.A., Sharpe J.N., Hicks L.G., et Andrews B.F. 1986. « A simple method of detection of heterozygous carriers of the gene for classic phenylketonuria. » *J. Pediatr* 109 : 601-4.
- HMSO. 1991. « Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. » Department of Health : HMSO. London, England.
- INSEE. 2015. « Insee - Bases de données ». Consulté le août 3. <http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/>.
- Jahja R., Huijbregts S., De Sonnevile L., Van der Meere J., et Van Spronsen F.. 2014. « Neurocognitive Evidence for Revision of Treatment Targets and Guidelines for Phenylketonuria ». *The Journal of Pediatrics* 164 (4) : 895-99.
- Kasnauskiene, J., Giannattasio S., Lattanzio P., Cimbalistiene L., et Kucinskas V. 2003. « The molecular basis of phenylketonuria in Lithuania ». *Hum. Mut* 21 : 398.
- Kennedy, D.O., et Haskell C.F. 2011. « Vitamins and cognition : what is the evidence? » *Drugs* 71 : 1957-71.
- Kilpatrick N.M., Awang H., Wilcken B., et Christodoulou J. 1999. « The implication of phenylketonuria on oral health. » *Pediatr. Dent* 21 : 433-37.
- Koch R., Burton B., Hoganson G., Peterson R., Rhead W., Rouse B. et al. 2002. « Phenylketonuria in adulthood : a collaborative study ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 25 : 333-46.
- Koolman J. et Klaus-Heinrich R. 2011. *Atlas de poche de biochimie humaine*. Lavoisier. Médecine science.
- Kure S., Sato K., Fujii K., Aoki Y., Suzuki Y., Kato S. et al. 2004. « Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin supplementation in vivo : an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. » *Molecular Genetics and Metabolism* 83 : 150-56.
- Laconi, E. et Laconi S. 2002. « Principles of hepatocyte repopulation. » *Semin. Cell Dev. Biol.* 13 : 433-38.
- Lage S., Bueno M., Andrade F., Prieto J.A., Delgado C., Legarda M. et al. 2010. « Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 : 363-71.
- Lehmann W.D, Fischer R., Heinrich H.C., Clemens P., Gruttner R. 1986. « Metabolic conversion of (U-14C)phenylalanine to respiratory 14CO₂ in healthy subjects, phenylketonuriaheterozygotes and classic phenylketonurics. » *Clin. Chim. Acta* 157 : 253-66.
- Lindegren M.L., Krishnaswami S., Fannesbeck C., Reimschisel T., Fisher J., Jackson K. et al. 2012. « Adjuvant treatment for phenylketonuria (PKU) ». *Comparative Effectiveness Reviews*, Agency for Healthcare Research and Quality, , n° 52.
- Lipson A., Beuhler B., Bartley J., et et al. 1984. « Maternal hyperphenylalaninemia fetal effects ». *J Pediatr* 104 : 216-20.
- Lohner S., Fekete K., et Decsi T. 2013. « Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria : a systematic review and meta-analysis ». *Nutrition Research* 33 (7) : 513-20.
- Mabry C.C., Denniston J.C., Nelson T.L., et Son C.D. 1967. « Maternal phenylketonuria. A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. » *N. Engl. J. Med.* 269 : 1404-8.

- MacDonald A., Chakrapani A., Hendriksz C., Daly A., Davies P., Asplin D. et al. 2006. « Protein substitute dosage in PKU : how much do young patients need? » *Arch. Dis. Child.* 91 : 588-93.
- MacDonald A., Cochrane B., Wopereis H., et Loveridge N. 2011. « Specific prebiotics in a formula for infants with phenylketonuria ». *Molecular Genetics and Metabolism* 104 : 55-59.
- MacDonald A., Evans S., Cochrane B. et Wildgoose J. 2012. « Weaning Infants with Phenylketonuria : A Review ». *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 25 (2) : 103-10.
- MacLeod E.L., et Ney D.M. 2010a. « Nutritional management of phenylketonuria. » *Ann Nestlé* 68 : 58-69.
- MacLeod, E.L. 2010b. « Prise en charge nutritionnelle de la phénylcétonurie ». *Ann Nestlé*, n° 68 : 60-71.
- Maillot F., Lilburn M., Baudin J., Morley D.W., et Lee P.J. 2008. « Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine ». *Am. J. Clin. Nutr* 88 : 700-705.
- Manara R., Burlina A.P., Cifton V., Ermani M., Vespignani F., Carollo C., et al. « Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. » *Neuroradiology*, 803-12.
- Matalon K., Acosta P., et Azen C.. 2003. « Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects ». *Pediatrics* 112 : 1534-36.
- Matalon R., Michals-Matalon K., Bhatia G., Burlina A.B., Burlina A.P., Braga C. et al. 2008. « Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatments of PKU : effects on blood phenylalanine. » *J. Inherit. Metab. Dis.* 30 : 153-58.
- Maternité de l'Hôpital Privé de Toulon Hyères. 2015. « Guthrie ». Consulté le août 5. <http://maternite.clinique-st-jean.fr/documents/ORGANISATION%20DES%20SOINS/Guthrie.pdf>.
- Miras A., Boveda M.D., Leis M.R., Mera A., Aldamiz-Echevarria L.J., Fernandez-Lorenzo J.R et al. 2013. « Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients ». *Molecular Genetics and Metabolism* 108 : 149-54.
- Mitchell J.J., Trakadis Y.J., et Scriver C.R. 2011. « Phenylalanine hydroxylase deficiency ». *Genet. Med* 13 : 697-707.
- Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C., Scott J.M., et Mills J.L. 2008. « Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. » *Food Nutr. Bull* 29 : 101-11.
- Ney D.M., Gleason A.K., Van Calcar S.C., MacLeod E.L., Etzel M.R., Wolff J.A. et al. 2009. « Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 32 : 32-39.
- Ney D.M., Hull A.K., Van Calcar S.C., Liu X., et Etzel M.R. 2008. « Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in murine model of phenylketonuria ». *J. Nutr.* 138 : 316-22.
- Nielsen J.B., Nielsen K.E. et Guttler F. 2010. « Tetrahydrobiopterin responsiveness after extended loading test of 12 Danish PKU patients with the Y414C mutation ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 : 9-16.
- Nova M.P., Kaufman M., et Halperin A. 1992. « Scleroderma-like skin indurations in a child with phenylketonuria : a clinicopathologic correlation and review of the literature ». *J. Am. Acad. Dermatol* 26 : 329-33.

- Nutricia. 2015. « NUTRICIA Nutrition Clinique : PCU ». Consulté le octobre 9. <http://www.nutricia.fr/>.
- Passarge E. 2008. *Atlas de poche de génétique*. Médecine-Science. Flammarion.
- Stouff P. 2015. « Phénylcétonurie ». Consulté le août 1. <http://pst.chez-alice.fr/phenylce.htm>.
- Pietz J., Kreis R., Rupp A., Mayatepek E., Rating D., Boesch C. et al. 1999. « Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria ». *J. Clin. Invest.*, 103 édition.
- Porchet, N. 2011. « Les interactions métabolisme/signalisation génétique, au travers d'exemple -> ». https://www.google.fr/search?q=Les+interactions+m%C3%A9tabolisme%2Fsignalisation+g%C3%A9n%C3%A9tique%2C+au+travers+d%27exemple&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe_rd=cr&ei=WwwtVq_-D5CEoAfm6YNo#channel=sb&q=Les+interactions+m%C3%A9tabolisme/signalisation+g%C3%A9n%C3%A9tique,+au+travers+d%27exemple.
- Porta F., Mussa A., Zanin A., Greggio N.A., Burlina A., et Spada M. 2011. « Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. » *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 52 : 345-50.
- Quevauvilliers J., Somogyi A., et Fingerhut A. 2009. *Dictionnaire médical*. 6ème éd. Elsevier Masson.
- Sarkissian C.N., Gamez A., Wang L., Charbonneau M., Fitzpatrick P., Lemontt J.F, et al. 2008. « Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. » *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A* 105 : 20894-99.
- Saruggia I., et Wenz J. 2015. « Nutricia livre de recettes.pdf ». Consulté le octobre 9. http://www.nutricia.fr/fileadmin/Pdf/Livre_de_recettes.pdf.
- Singh, R.H. et Quirk M.E. 2011. « Using change in plasma phenylalanine concentrations and ability to liberalize diet to classify responsiveness to tetrahydropterin therapy. » *Molecular Genetics and Metabolism* 104 : 485-91.
- Stenson, P.D. 2015. « HGMD® mutation result ». Consulté le septembre 23. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>.
- eissier R., Nowak E., Assoun M., Mention K., Cano A., Fouilhoux A. et al. 2012. « Maternal phenylketonuria : low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. » *J. Inherit. Metab. Dis.* 35 : 993-99
- Underhaug J., Aubi O., et Martinez A.. 2012. « Phenylalanine Hydroxylase Misfolding and Pharmacological Chaperones. » *Curr Top Mad Chem* 12 (22) : 2534-45.
- Vajro P., Strisciuglio P., Houssin D., Huault G., Laurent J., Alvarez F. et al. 1993. « Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. » *N. Engl. J. Med.* 329 : 363.
- Van Rijn M., Hoeksma M., Sauer P.J., Moddeman P., Reijngoud D.J., et Van Spronsen F.J. 2011. « Diurnal variations in blood phenylalanine of PKU infants under different feeding regimes ». *Molecular Genetics and Metabolism* 104 : 68-72.
- Van Spronsen F. J., Hoeksma M., et Reijngoud D.J. 2009. « Brain Dysfunction in Phenylketonuria : Is Phenylalanine Toxicity the Only Possible Cause? » *Journal of Inherited Metabolic Disease* 32 (1) : 46-51.
- Van Spronsen F.J., Van Rijn M., Van Dijk T., Smit G.P., Reijngoud D.J., Berger R. et al. 1993. « Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions (fasting/postprandial) in patients with phenylketonuria : effect of sample timing. » *Pediatrics* 92 : 570-73.

- Van Spronsen F., De Groot M.J., Hoeksma M., Rejingoud D.J., et Van Rijn M. 2010. « Large neutral amino acids in the treatment of PKU : from theory to practice ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 : 671-76.
- Van Spronsen F., Van Rijn M., Dorgelo B., Hoeksma M., Bosch A.M., Mulder M.F. et al. 2009. « Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU ». *J. Inherit. Metab. Dis.* 32 : 27-31.
- Viecelli H.M., Harbottle R.P., Chuah M., VanDriessche T., Harding C.O., et Thony B. 2012. « Liver gene therapy for PKU using naked DNA/minicircle vectors expressing phenylalanine hydroxylase from a synthetic minigene. » 20 : 56.
- Voet D., et Voet G. 2005. *Biochimie*. chapitre 16 : De Boeck Supérieur.
- Waisbren S., Noel K., Fahrbach K., Cella C., Frame D., Dorenbaum A. et al. 2007. « Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria : a systematic literature review and met-analysis. » *Molecular Genetics and Metabolism* 92 : 63-70.
- Widaman K., et Azen C. 2003. « Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes : results from the International Maternal PKU Collaborative Study. » *Pediatrics* 112 : 1537-43.
- Yano S., Moseley K., et Azen C. 2014. « Melatonin and Dopamine as Biomarkers to Optimize Treatment in Phenylketonuria : Effects of Tryptophan and Tyrosine Supplementation ». *The Journal of Pediatrics* 165 (1) : 184-89.
- Zhang Z.X., Ye J., Qiu W.J., Han L.S., et Gu X.F.. 2005. « Screening and diagnosis oh tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency with tetrahydrobiopterin loading test. » *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 43 : 335-39.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.



Dépistage et suivi au long terme, d'une cohorte de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015.

RESUME :

La phénylcétonurie est une maladie héréditaire du métabolisme de transmission autosomique récessif. En absence de traitement, cette pathologie entraîne une encéphalopathie, des troubles psychomoteurs et des signes physiques comprenant une hypopigmentation. Dépistée systématiquement à la naissance depuis 1972 en France, son traitement consiste en un régime contrôlé en phénylalanine jusqu'à l'âge de 10 ans, afin d'éviter la survenue de symptômes à la fois physique et psychologique. Néanmoins, pour les jeunes femmes en désir de grossesse, ce régime doit impérativement être repris avant même la conception du nouveau-né, afin de minimiser les risques d'intoxication du fœtus par la phénylalanine.

Cette thèse met en avant le **dépistage et le suivi au long terme des patients atteints de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie**, tout en s'appuyant sur une revue de la littérature pour tracer l'histoire de la maladie et l'évolution des recommandations de la prise en charge.

MOTS CLES :

Phénylalanine
Phénylcétonurie
Hyperphénylalaninémie modérée permanente
Tétrahydroptérine
Basse et Haute Normandie

JURY :

Directeur de thèse : Madame Le Professeur Soumeya Bekri
Président du jury : Madame Le Professeur Isabelle Dubus
Membres du jury : Madame Le Docteur Cécile Dumesnil
Monsieur Le Docteur Hervé Maupas

DATE DE SOUTENANCE : 3 décembre 2015