

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2011

THESE N°

**La phénylcétonurie, du dépistage aux
nouvelles thérapeutiques**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 avril 2011

PAR

M^{elle} COURNARIE Audrey

Née le 22 avril 1985 à Limoges (87)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Jean-Louis Beneytout.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur Jean-Claude Desport.....JUGE
Madame le Professeur Françoise Marre-Fournier.....JUGE
Mademoiselle le Docteur Claire Filloux.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Louis Beneytout,

Professeur des universités en biochimie et biologie moléculaire,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet et de présider ce jury,
Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,
Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre bonne humeur,
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Le Professeur Jean-Claude Desport,

Professeur des universités, praticien hospitalier en nutrition,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre place au sein de ce jury de thèse,
Pour avoir pris le temps de commenter et de corriger mon travail,
Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Madame Françoise Marre-Fournier,

Maître de conférence en biochimie et biologie moléculaire,

Pour l'honneur que vous me faites en prenant part à ce jury de thèse,
Veuillez croire en ma plus haute considération.

A Mademoiselle Claire Filloux,

Docteur en pharmacie,

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury de thèse,
Pour m'avoir transmis l'envie d'exercer et pour m'avoir fait partager votre expérience au cours de mon tout premier stage en officine.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A la mémoire de mes grands-parents,

A mes parents, pour leurs soutiens et leurs patiences mises à rudes épreuves, notamment dans les périodes de révisions,

A ma tante, mon oncle mes cousins et toute ma famille,

A mes chères amies Anne-Sophie et Marie-Laure qui seront toujours dans mon monde,

A mon bon ami,

A tous les amis qui m'ont accompagné durant mes études, Florent, Romain, Benjamin, Antoine, Arnaud, Fino, Grugru, Cissou, Julie...

A Céline et Sylvain pour leurs amitiés,

A mes amies de longues dates, Emilie, Sabine, Claire,

A tous mes amis,

A Laurence Plouvier et Alexandra Boutet, diététiciennes, pour leurs conseils.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. HISTORIQUE DE LA MALADIE

III. ASPECT BIOCHIMIQUE

1. Métabolisme de la phénylalanine
 - 1.1. La voie principale
 - 1.2. Les voies secondaires
2. Les anomalies du métabolisme
 - 2.1. Anomalie de PAH
 - 2.2. Anomalie de la synthèse ou de la régénération du BH4

IV. EPIDEMIOLOGIE

V. GENETIQUE

VI. PHYSIOPATHOLOGIE

VII. ASPECT CLINIQUE

1. La phénylcétonurie non traitée
2. La phénylcétonurie dépistée et traitée
 - 2.1. Troubles neurologiques et psychologiques
 - 2.2. La croissance et la nutrition
 - 2.3. Pathologies osseuses

VIII. DIAGNOSTIC : LE DEPISTAGE NEONATAL

1. Mis en place du dépistage néonatal
2. Organisation du dépistage néonatal
3. Réalisation du dépistage : le test de Guthrie
 - 3.1. Historique
 - 3.2. Réalisation
4. Le diagnostic différentiel
5. Le diagnostic des adultes

IX. PRIS EN CHARGE APRES LE DEPISTAGE

1. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage

2. Les examens réalisés
 - 2.1. Le contrôle de la phénylalaninémie
 - 2.2. Le dosage des biopérides urinaires et de l'activité de la DHPR
 - 2.3. Le bilan hépatique et la chromatographie des acides aminés plasmatiques
 - 2.4. Le test à la tétrahydrobioptérine (BH4)
3. Prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie modérée permanente
 - 3.1. Test de charge en phénylalanine
4. La mise en place du régime
5. Le génotypage
6. Les formalités administratives

X. LE REGIME DES PHENYLACETONURIQUES

1. Les apports nutritionnels spécifiques de l'enfant phénylacétonurique
 - 1.1. Apports énergétiques
 - 1.2. Apports lipidiques
 - 1.3. Apports glucidiques
 - 1.4. Apports en fibres
 - 1.5. Apports protéiques
 - 1.6. Apports en PHE
 - 1.7. Apports en tyrosine
 - 1.8. Apports en vitamines, sels minéraux et oligoéléments
 - a) Fer
 - b) Calcium
 - c) Zinc
 - d) Vitamine B12
 - e) Sélénium
 - f) Les antioxydants
2. Aliments utilisés dans le régime
 - 2.1. Aliments naturels
 - 2.1.1. Aliments strictement interdits
 - 2.1.2. Aliments permis à volonté
 - 2.1.3. Aliments contrôlés
 - 2.2. Substituts protéiques
 - 2.2.1. Hydrolysats de protéines

- 2.2.2. Mélanges d'acides aminés
 - 2.2.2.1. De la naissance à un an
 - 2.2.2.2. D'un à huit ans
 - 2.2.2.3. De huit ans jusqu'à l'âge adulte
- 2.3. Les produits hypoprotidiques
- 3. La conversion alimentaire : système des parts pondérales
- 4. Choix du régime
 - 4.1. Chez le nourrisson
 - 4.2. À partir du quatrième mois
 - 4.3. La diversification alimentaire après six mois
 - 4.4. D'un à huit ans
 - 4.5. De huit à quatorze ans
 - 4.6. Adolescents et jeunes adultes
- 5. Difficultés posées par le régime
 - 5.1. Prise en charge et modalités administratives
 - 5.1.1. La prise en charge des produits sur avis du service médical
 - 5.1.2. Les produits concernés
 - 5.1.3. La facturation des ADDFMS
 - 5.1.4. Dérogation à la règle de la délivrance du traitement pour une durée d'un mois
 - 5.1.5. Frais de port ou de transport
 - 5.2. Durée du régime
 - 5.3. Facteurs influençant la compliance au régime
 - 5.3.1. La prise des substituts protéiques
 - 5.3.1.1. Moment de la prise
 - 5.3.1.2. Forme galénique et goût
 - 5.3.2. L'impact social du régime
- 6. Conclusion

XI. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

- 1. Le chlorhydrate de saproptérine
 - 1.1. Forme
 - 1.2. Composition
 - 1.3. Indications

- 1.4. Mécanisme d'action
- 1.5. Posologie
- 1.6. Détermination de la réponse
- 1.7. Mode d'administration
- 1.8. Contre-indications
- 1.9. Groupe particulier de patients
- 1.10. Interactions
- 1.11. Grossesse et allaitement
- 1.12. Effets indésirables
- 1.13. Surdosage
- 1.15. Les études
 - 1.15.1. Descriptif
 - 1.15.2. Résultats
- 2. Les acides aminés neutres
- 3. Les futurs traitements
 - 3.1. Au niveau de l'intestin
 - 3.2. Au niveau du foie
 - 3.2.1. La thérapie génique
 - 3.2.2. La transplantation d'hépatocyte
 - 3.3. Au niveau des cellules musculaires
 - 3.4. Au niveau cérébral

XII. LE SUIVI

- 1. Le suivi clinique
- 2. Le suivi para-clinique
 - 2.1. Contrôle des taux sanguins de phénylalanine
 - 2.2. Bilan nutritionnel
 - 2.3. Ostéodensitométrie
 - 2.4. Imagerie
- 3. Le suivi du développement neurocognitif

XIII. L'EMBRYOPATHIE PHENYLCETONURIQUE

- 1. Description clinique
- 2. Etiologie
- 3. Prise en charge de la grossesse

- 3.1. Prévention
- 3.2. En cas de désir de grossesse
- 3.3. Les besoins nutritionnels spécifiques de la femme enceinte
 - 3.3.1. Les besoins protéiques
 - 3.3.2. Les besoins en vitamines et micronutriments
- 4. Le suivi de la grossesse

XIV. ASSOCIATIONS

- 1. L'AFDPHE
- 2. Les feux follets
- 3. L'APEP
- 4. Les enfants du jardin

XV. CONCLUSION

ANNEXES

ABREVIATIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN

REPertoire des illustrations

I. LES FIGURES

Figure I : Hydroxylation de la phénylalanine.

Figure II : Synthèse et régénération de la tétrahydrobioptérine, cofacteur des phénylalanine, tyrosine, tryptophane et arginine hydroxylases.

Figure III : Schéma récapitulatif du métabolisme de la phénylalanine.

Figure IV : Schéma des déficits enzymatiques responsables d'hyperphénylalaninémies.

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

Figure VI : Carte des mutations de la phénylalanine hydroxylase.

Figure VII : Carte de Guthrie.

Figure VIII : Dépliant des bonnes pratiques de réalisation du dépistage pour les professionnels de santé.

Figure IX : Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3.

Figure X : Structure moléculaire de l'aspartame.

Figure XI : Structure moléculaire du Kuvan[®], le dichlorhydrate de saproptérine.

Figure XII : Évolution des grossesses chez les femmes ayant une PCU en France depuis l'instauration du dépistage néonatal systématique.

II. LES TABLEAUX

Tableau I : Les différents phénotypes de la PCU en fonction de la concentration plasmatique en phénylalanine.

Tableau II : Prévalence de la PCU dans les principaux pays d'Europe.

Tableau III : Bilan d'activité de 1980 à 2008 du diagnostic de la PCU en Limousin.

Tableau IV : Les principales catégories d'aliments utilisées dans le régime des patients PCU.

Tableau V : Composition des substituts protéiques pour le jeune enfant de zéro à un an.

Tableaux VI : Composition des substituts protéiques pour les enfants de 8 ans jusqu'à l'âge adulte.

Tableau VII : Les parts pondérales des fruits et légumes, une part équivaut à 20g de PHE.

Tableau VIII: Calcul de la dose de Kuvan[®] par rapport au poids.

Tableau IX : Les effets indésirables du Kuvan[®].

Tableau X : Composition des substituts protéiques destinés aux femmes en période préconceptionnelle et pendant la grossesse

I. INTRODUCTION

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire touchant le métabolisme des acides aminés (AA). Elle est liée dans près de 98% des cas à un déficit d'une enzyme : le phénylalanine hydroxylase responsable de la conversion de la phénylalanine (PHE) en tyrosine. Dans les autres cas, c'est le déficit en cofacteur de la phénylalanine hydroxylase appelé tétrahydrobioptérine (BH4 ou THB), qui est responsable de la maladie. (Feuillet F., 2006)

La résultante de ces déficits est l'accumulation sanguine de la PHE et l'apparition de ses dérivés notamment l'acide phénylpyruvique dans les urines. Cette hyperphénylalaninémie (HPA) entraîne de graves troubles neurologiques tels que des troubles du développement intellectuel, des troubles de l'attention et du comportement. Elle peut également engendrer des convulsions, une dépigmentation de la peau et des cheveux. De plus une odeur particulière de la peau et des urines dite « de souris » est commune aux phénylcétonuriques.

Ces troubles peuvent néanmoins être évités grâce notamment au dépistage systématique des nourrissons à trois jours de vie en France par le test de Guthrie, suivi d'une prise en charge adaptée. Cette prise en charge comprend un régime alimentaire strict et complexe dont le but est de contrôler le taux de phénylalanine dans le sang et d'instaurer dans certains cas un traitement médicamenteux.

Le succès d'une telle entreprise pose maintenant le problème de la PCU maternelle. En effet, les filles dépistées et traitées avec succès ont le risque de mettre au monde des enfants atteints d'une embryopathie en raison du caractère tératogène de l'HPA maternelle. Une deuxième action de prévention doit donc se mettre en place pour prendre en charge les femmes phénylcétonuriques désireuses d'une grossesse. (Abadie V. et al., 2005)

II. HISTORIQUE DE LA MALADIE

La découverte de cette maladie métabolique date de 1934 et est attribuée à un médecin, biochimiste et également physicien norvégien Asborn Fölling. Alors professeur de recherche nutritionnelle de l'institut physiologique d'Oslo, il est contacté par un couple, les Egeland, dont les deux enfants présentent tout deux un retard mental.

L'aînée, Liv, âgée de six ans est décrite comme très agitée, allant d'une chose à une autre, sans but réel. Elle est comprise de sa famille en prononçant quelques mots mais elle est incapable d'élaborer des phrases. Le cadet, Dag, quatre ans, ne tient pas sa tête droite, ne communique que par des sons inarticulés et des cris, ne peut manger que des aliments sous formes liquides et est atteint d'un nystagmus très prononcé.

Les parents décrivent une odeur particulière émanant des deux enfants, une odeur décrite comme gênante. L'examen clinique des deux enfants par Fölling n'apporta rien de nouveau sur leur état. En testant par simple routine leurs urines à l'aide de chlorure de fer en vue de révéler la présence ou non de corps cétoniques, une couleur verte sombre inhabituelle apparut quelques minutes puis les échantillons redevinrent normaux. Habituellement le test vire au violet si l'urine contient des cétones et au rouge-brun si le test est négatif.

Perplexe, Fölling pensa que certaines substances comme l'aspirine auraient pu fausser le test. Il pria la mère des enfants de ne pas administrer de substances particulières aux enfants et il l'invita à lui rapporter un nouvel échantillon une semaine plus tard. Il obtint la même couleur verte qu'une semaine auparavant. Déterminé à résoudre ce mystère, Fölling poussé par la mère qui lui apportait chaque jour de nouveaux échantillons, travailla pendant plus de deux mois pour isoler la substance responsable de cette étrange réaction chimique et il isola l'acide phénylpyruvique. Ses collègues de l'hôpital eurent une préférence pour le terme d'«acide idiot».

Après avoir émis l'hypothèse que le retard mental des enfants était lié à la présence de l'acide phénylpyruvique dans leurs urines, Fölling décida de collecter l'urine de quatre cents patients d'une institution d'Oslo pour les soumettre au chlorure de fer.

Il isola ainsi huit personnes incluant une fratrie, ayant la même anomalie. De plus ces personnes présentaient également des déficits intellectuels ainsi qu'un teint clair, de larges épaules, un mauvais port de tête, de l'eczéma et une démarche spasmodique. Très excité, il soumit un article sur ses recherches à un journal allemand où il employa le terme d'«*imbecillitas phenylpyrouvica* » pour décrire cette maladie. Il théorisa le fait que la quantité accrue d'acide phénylpyruvique retrouvé dans les urines des patients, provenait inexorablement de l'incapacité de métaboliser l'acide aminé correspondant, c'est-à-dire la phénylalanine. (Christ S., 2003)

George Jervis, médecin et chercheur de New York, doctorant en neurologie et en psychologie, utilisa en 1934 le terme de *phenylpyrouvic oligophrenia* (oligophrénie phénylpyruvique). Dans la même année Lionel Penrose, un généticien anglais suggéra le terme plus court de *phenylketonuria* (phénylcétonurie) qui persiste encore aujourd'hui. (Penrose L., 1935)

Après ses découvertes initiales, Fölling continua à chercher des patients atteints de PCU. Avec la collaboration de Lous Morh, un généticien et de Lars Ruud, un étudiant en médecine, il identifia trente quatre autres patients provenant de vingt deux familles différentes. Les données généalogiques de cet échantillon ont également fourni la preuve qu'une transmission autosomique récessive d'un gène serait à l'origine de la maladie.

Pour démontrer que l'acide phénylpyruvique présent dans les urines provenait d'un défaut de métabolisation de la phénylalanine, Fölling devait mesurer le taux de cet acide aminé dans le sang. Pour cela, il s'entoura des biologistes Karl Closs et de Sverre Dick Henriksen pour rechercher une bactérie capable de convertir la phénylalanine en acide phénylpyruvique. Leurs essais confirmèrent que la bactérie *proteus vulgaris* répondait à leurs attentes. En utilisant la même méthode que pour tester les échantillons urinaires, ils réussirent à démontrer le lien entre hyperphénylalaninémie et PCU.

Une des dernières contributions de Fölling sur cette maladie, fût son travail sur la recherche des porteurs sains hétérozygotes du gène ou des gènes déficients. Il émit l'hypothèse que les porteurs sains du gène ou des gènes devraient moins bien métaboliser l'excès de phénylalanine que les personnes homozygotes non porteuses. Pour le prouver, il se procura un échantillon de phénylalanine, ce qui était très rare à l'époque et il l'ingurgita.

Malheureusement, il retrouva de l'acide phénylpyruvique dans ses propres urines et chez toutes les personnes et les animaux qu'il testa.

Quelques années plus tard, il réalisa que la phénylalanine ingérée contenait les deux formes chirales, dextrogyres et lévogyres de la molécule, et que le corps humain ne pouvait métaboliser les formes dextrogyres. Il réitéra son expérience en ingérant la forme lévogyre et pu ainsi identifier les porteurs sains hétérozygotes. En effet, leurs urines contenaient plus d'acide phénylpyruvique que les non porteurs. Cela mis en évidence le manque chez les porteurs hétérozygotes de métabolisation de la phénylalanine supplémentaire.

Pour tout son travail Fölling reçut énormément de récompense dont un prix remis par John F. Kennedy et on retrouve souvent dans la littérature la phénylcétonurie sous le nom de « maladie de Fölling ». (Christ S., 2003)

En 1940, Moss décrit pour la première fois, la conversion au niveau du foie de rat de la phénylalanine en tyrosine. Jervis, en 1947, présente la preuve que l'erreur métabolique de cette maladie provient de l'incapacité de conversion de la phénylalanine en tyrosine en analysant in-vitro le foie d'un malade phénylcétonurique.

En 1953, Udenfried et Cooper découvrirent le système enzymatique transformant la phénylalanine en tyrosine et la même année Jervis démontra que le défaut de para-hydroxylation de la phénylalanine est provoqué par l'inactivité de cette nouvelle enzyme. En 1957, Seymour Kaufman met en évidence des enfants souffrant d'une forme de phénylcétonurie atypique ne touchant pas la phénylalanine hydroxylase mais un co-facteur, la dihydrobioptérine réductase. C'est Horst Bickel, pédiatre allemand, qui en 1954 démontra qu'un régime pauvre en phénylalanine dès la naissance permettait de prévenir de l'apparition d'un retard mental. (Lemasson D., 1989)

En 1957, le Docteur Willard Centerwall a développé le premier test de dépistage de la PCU. Il mit au point le « test de la couche » : du chlorure de fer est versé sur des couches mouillées et si l'urine devient verte, le test était positif. Ce mode de dépistage n'a pas été généralisé car les enfants testés devaient avoir quelques semaines pour que l'acide phénylpyruvique se retrouve en quantité décelable. (www.canpku.org).

En 1962, Robert Guthrie, microbiologiste américain, mis au point une méthode plus facile de dépistage chez les nouveaux-nés en utilisant le simple dépôt de gouttelettes de sang sur un support en papier.

Suite au dépistage de la maladie et de sa prévention grâce au régime, des initiatives privées ont été prises en France dans les 1970 pour tester ce mode de prévention et un programme national en 1978 a vu le jour en collaboration avec la Caisse National d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Association Française Pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Ces programmes de dépistage ont été largement mis en œuvre dans la plupart des pays développés. (De Parscau L., 2001)

Au niveau des avancées thérapeutiques, depuis 2002, il a été montré que certains patients déficients en phénylalanine hydroxylase, étaient sensibles à des doses pharmacologiques de tétrahydrobioptérine (BH4), le co-facteur de l'enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. (Feuillet F., 2006)

Depuis 2009, le médicament issu de ces recherches, le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan[®]) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre des hyperphénylalaninémies liées à des déficits de synthèse ou de régénération du BH4.

Aujourd'hui de nouvelles recherches se tournent entre autre vers les thérapies géniques pour tenter de soigner cette pathologie à sa source.

III. ASPECT BIOCHIMIQUE

La PHE est un des trois acides aminés possédant une chaîne latérale aromatique avec la tyrosine et le tryptophane. C'est un acide aminé essentiel (ou indispensable), c'est-à-dire que l'organisme est incapable de le synthétiser. Il est donc apporté par l'alimentation.

La PHE sanguine a deux origines. Elle provient :

- de la dégradation des protéines alimentaires (origine exogène).
- de la dégradation des protéines du corps humain (origine endogène).

La PHE est indispensable à la synthèse des protéines du corps humain. L'excédent de PHE ne peut être éliminé tel quel et doit être métabolisé au niveau du foie. (Moussard C., 2006)

1. Métabolisme de la phénylalanine

Environ 25% de la PHE libre est réutilisée pour la synthèse des protéines, le reste peut subir deux voies de transformation de très inégales importances.

1.1. La voie principale

La voie principale est l'hydroxylation de la phénylalanine pour former la tyrosine. Cette hydroxylation nécessite la présence d'une enzyme, la phénylalanine hydroxylase (PAH), de son co-facteur essentiel, la tétrahydrobioptérine (THB ou BH₄) et des ions ferreux Fe⁺⁺ (Figure I).

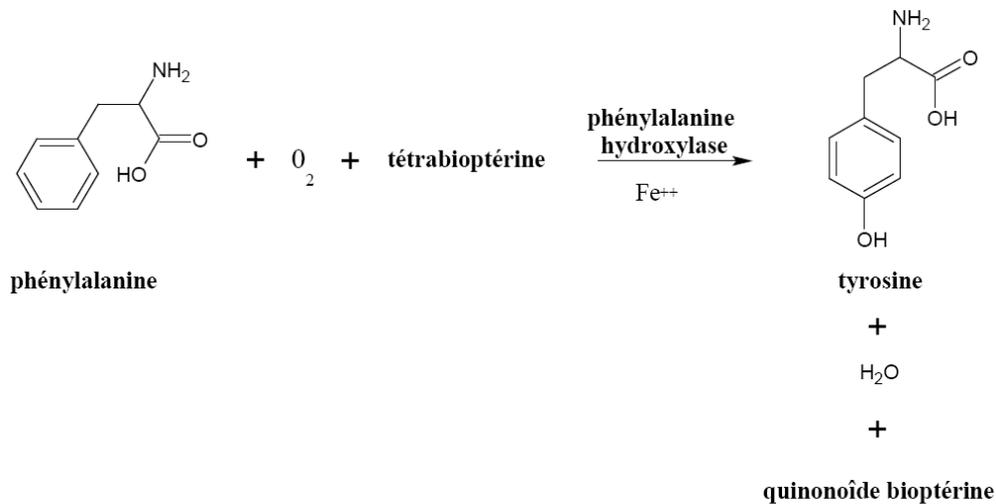


Figure I : Hydroxylation de la phénylalanine (Logiciel chemSketch®) (Stryer L. et al., 2003)

Durant l'oxydation de la PHE par la phénylalanine hydroxylase (PAH), la tétrahydrobioptérine (BH4) est convertie en un intermédiaire la ptérine-4 α -carbinolamine. La BH4 est ensuite régénérée via la quinoïdes dihydrobioptérine (q. BH2) grâce à la ptérine-4- α -carbinolamine déshydratase (PCD) et à la dihydrobioptéridine réductase (DHPR) NAPH-dépendante.

La BH4 est synthétisée à partir de trois autres enzymes : la GTP cyclohydroxylase I (GTPCH), la 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase (PTPS) et la sépiaptérine réductase (SR) à partir du guanosine tri-phosphate (GTP) dans le foie. (Blau N. et al., 2004)

Etudions la schématisation de la formation et du rôle du BH4 :

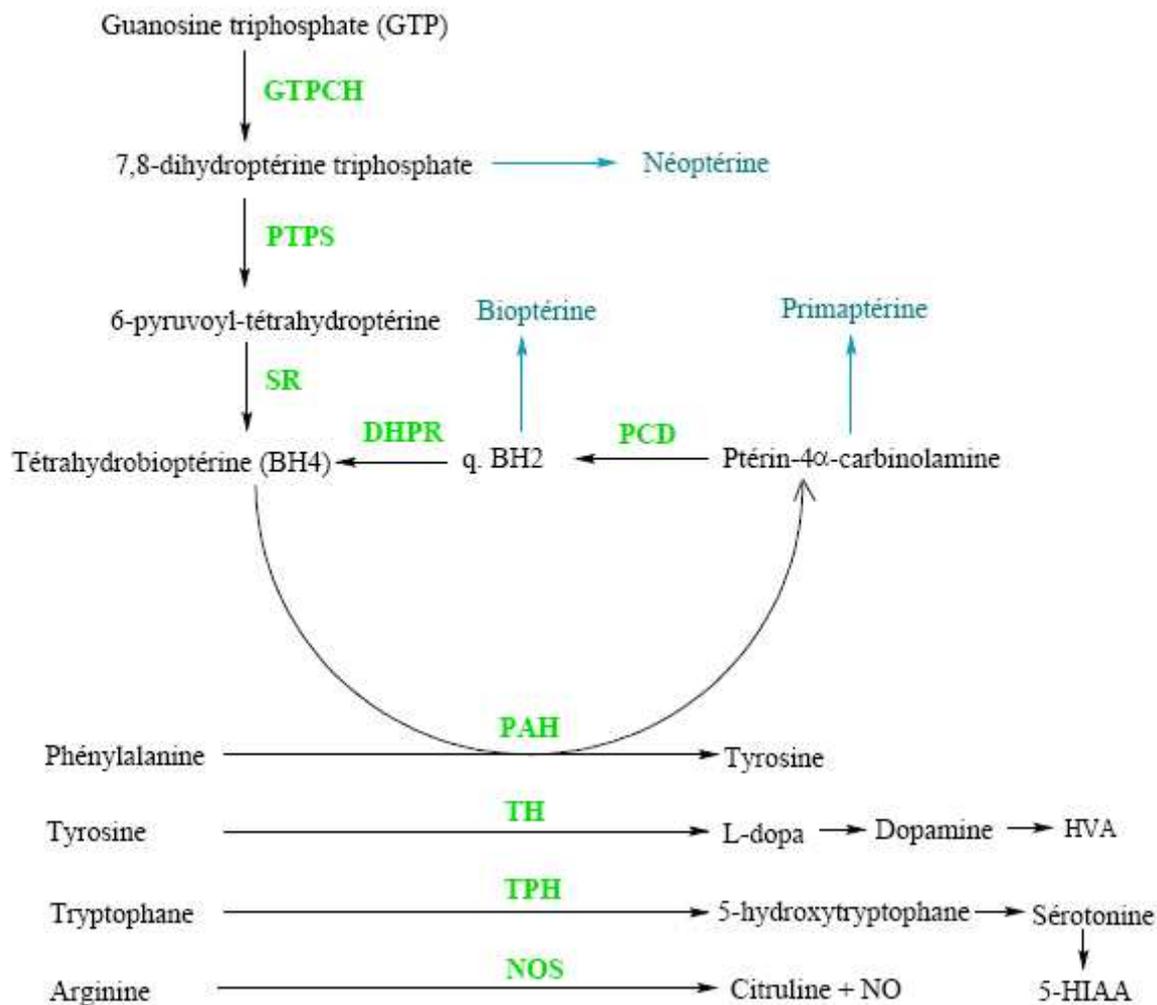


Figure II : Synthèse et régénération de la tétrahydrobioptérine, cofacteur des phénylalanine, tyrosine, tryptophane et arginine hydroxylases. (Logiciel ChemSketch®)

(François L. et al., 2000)

GTPCH : GTP cyclohydroxylase I

PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase

SR : sépiapterine réductase

DHPR : dihydroptéridine réductase

PCD : ptérine-4- α -carbinolamine déshydratase

PAH : phénylalanine hydroxylase

TH : tyrosine hydroxylase

TPH : tryptophane hydroxylase

GTP : guanosine triphosphate

BH4 ou THB : tétrahydrobioptérine

q. BH2 ou q. DHB : quinoïdes dihydrobioptérine

HVA : acide homovanilique

5-HIAA : acide-5-hydroxyindolacétique

NOS : nitric oxyde synthétase

Il est important de noter que la BH4 est conjointement le co-facteur de plusieurs enzymes :

- la phénylalanine 4-hydroxylase (PAH) qui transforme la PHE en tyrosine,
- la tyrosine hydroxylase et la tryptophane hydroxylase qui interviennent dans la synthèse de neurotransmetteurs, comme la dopamine et la sérotonine,
- la nitric oxyde synthétase (NOS) qui permet la synthèse de monoxyde d'azote.

Elle est active sous forme réduite (BH4); la forme oxydée (BH2) nécessitant d'être régénérée en BH4 pour lui permettre de retrouver son activité biologique. (Gilles C. et al., 2006)

La formation de bioptérine, de néoptérine et de primaptérine nécessite donc la présence de très nombreuses enzymes. Rappelons que la biosynthèse de la néoptérine est en rapport direct avec l'activation du système immunitaire cellulaire. Des taux croissants de néoptérine sont observés chez les patients atteints d'infections virales, bactériennes ou parasitaires. Le dosage des taux de néoptérine dans les fluides corporels humains est donc un outil utile pour suivre les maladies associées à l'activation de l'immunité cellulaire. (Sucher R. et al., 2010)

L'hydroxylation de la PHE est donc un phénomène complexe mettant en jeux de nombreuses réactions.

1.2. Les voies secondaires

Ces voies sont très peu utilisées chez les sujets sains mais elles le sont chez les sujets phénylcétonuriques. Il s'agit de la transformation de la chaîne latérale de la PHE qui peut

subir soit une décarboxylation ou une désamination qui induit la formation de composés caractéristiques généralement retrouvés à l'état de traces dans les urines des sujets sains.

La décarboxylation aboutit à la formation de la phényléthylamine. La transamination qui est la plus importante des voies secondaires, aboutit à l'acide phénylpyruvique. Elle peut se poursuivre de trois façons (Figure III):

- décarboxylation en acide phénylacétique (qui peut également provenir de l'oxydation de la phénylalanine). C'est cet acide qui a permis le diagnostic initial de la maladie et qui est responsable de l'odeur particulière de souris des phénylcétonuriques. Puis il est excrété sous forme conjuguée avec la glutamine.
- réduction en acide phényllactique.
- hydroxylation en acide hydroxyphénylacétique. L'excrétion urinaire de cet acide est trois cents à quatre cents fois supérieure chez les phénylcétonuriques.

Chez les sujets normaux, l'excrétion urinaire des composés phénylcétoniques ne se fait qu'à l'état de traces. (Lemasson D., 1989)

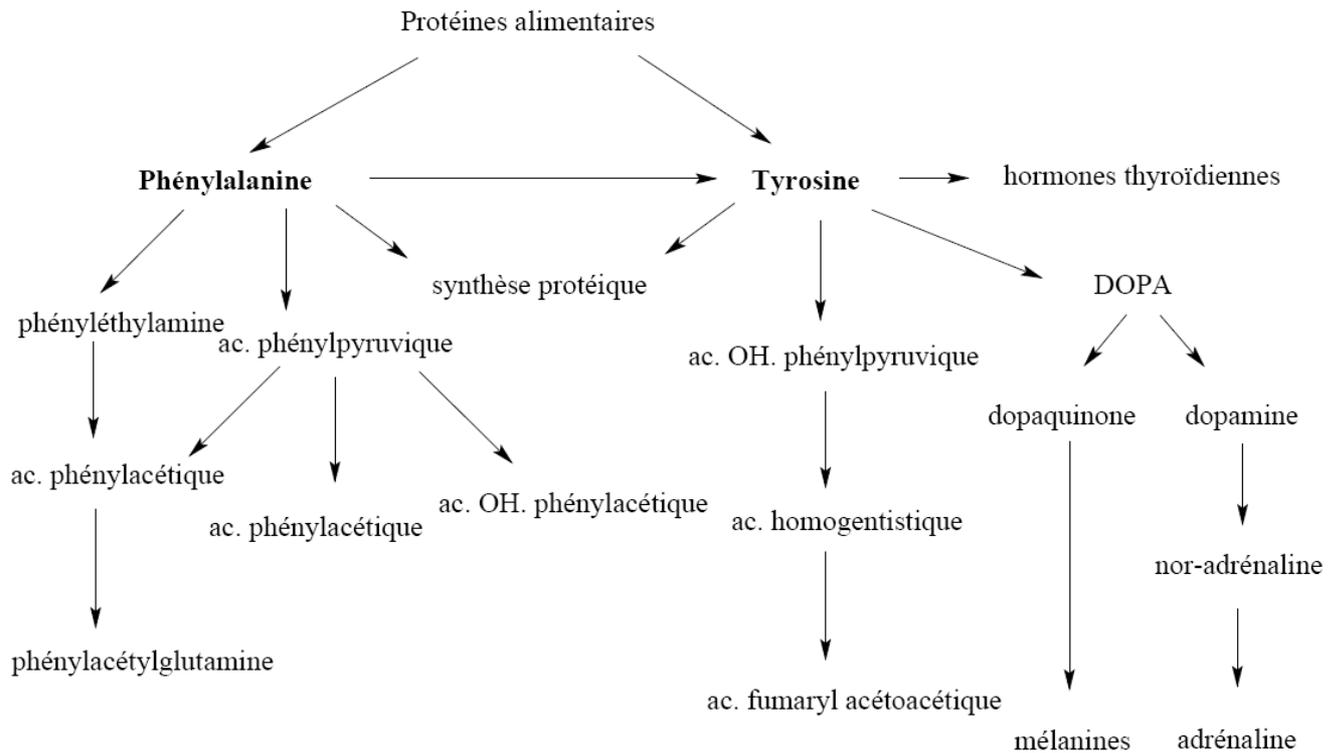


Figure III : Schéma récapitulatif du métabolisme de la phénylalanine. (Logiciel chemSketch®)

Il faut noter que la transformation de la tyrosine, en dehors de son incorporation dans les structures protéiques, conduit entre autres, à la synthèse des hormones thyroïdiennes, des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) et également de la mélanine.

2. Les anomalies du métabolisme

De manière générale, les troubles du métabolisme de la phénylalanine se caractérisent par une diminution ou un blocage de l'hydroxylation de la phénylalanine entraînant :

- en aval la baisse de la tyrosinémie et ses conséquences sur la synthèse des catécholamines, de la mélanine et des hormones thyroïdiennes.
- en amont, l'accumulation de la PHE qui est en partie catabolisée dans les voies secondaire, entraînant une augmentation de ces métabolites dans le sang et dans les urines.

Ces anomalies métaboliques peuvent avoir différentes origines, se caractérisant par des données biochimiques et cliniques diverses. Les systèmes enzymatiques mis en cause sont nombreux. Ainsi, un état d'hyperphénylalaninémie n'est pas toujours synonyme de PCU.

L'augmentation des concentrations en phénylalanine a deux origines principales :

- soit un déficit de la PAH
- soit un déficit en BH4, par défaut de synthèse de biopptérine ou par défaut de régénération. (Gilles C. et al., 2006)

2.1. Anomalie de PAH

Cette enzyme est essentiellement d'origine hépatique. Ce déficit constitue le groupe des phénylcétonuries à proprement parlé, et représente 98 % des patients dépistés en France. On distingue trois différents types de phénotypes selon le taux plasmatique de PHE :

- la PCU typique ou classique
- la PCU atypique ou méditerranéenne
- l'hyperphénylalaninémie modérée permanente: HMP

	Taux sanguins de PHE
PCU typique	> 20 mg/ dL
PCU atypique	10 < PHE < 20 mg/ dL
HMP	3 ≤ PHE < 10 mg/ dL

Tableau I : Les différents phénotypes de la PCU en fonction de la concentration plasmatique en phénylalanine. (HAS, 2010)

Le dosage de la PHE plasmatique est exprimé en $\mu\text{mol/L}$, mais il est aussi fréquemment exprimé en mg/dL avec un rapport $(\mu\text{mol/L}) / (\text{mg/dL})$ égale à 60. ($60\mu\text{mol/L} = 1 \text{ mg/dL}$). (Feuillet F., 2006)

Les patients atteints d'une PCU typique ou atypique doivent suivre un régime strict contrôlé alors que le régime des patients souffrant d'HMP ne comporte pas de produits

spéciaux. Cependant ces personnes doivent être suivies et les familles doivent être informées, notamment s'il s'agit d'une fille car leurs futures grossesses nécessitent une surveillance particulière.

2.2 Anomalie de la synthèse ou de régénération du BH4

Il fut supposé dès 1974 par Smith et Bartholomé que l'HPA de certains patients ne pouvait être due à un déficit « classique » en phénylalanine-hydroxylase en raison de l'observation de troubles neurologiques inhabituels et non prévenus par le régime pauvre en phénylalanine, même institué précocement. (Christ S., 2003)

Un déficit en tétrahydrobioptérine, le cofacteur de la phénylalanine hydroxylase, fut reconnu comme le responsable, de cette HPA, mais également d'un déficit de la neurotransmission monoaminergique, conséquence du dysfonctionnement des autres hydroxylases tétrahydrobioptérine dépendantes, tyrosine et tryptophane et arginine hydroxylases. (Dhondt J-L. et al., 2002)

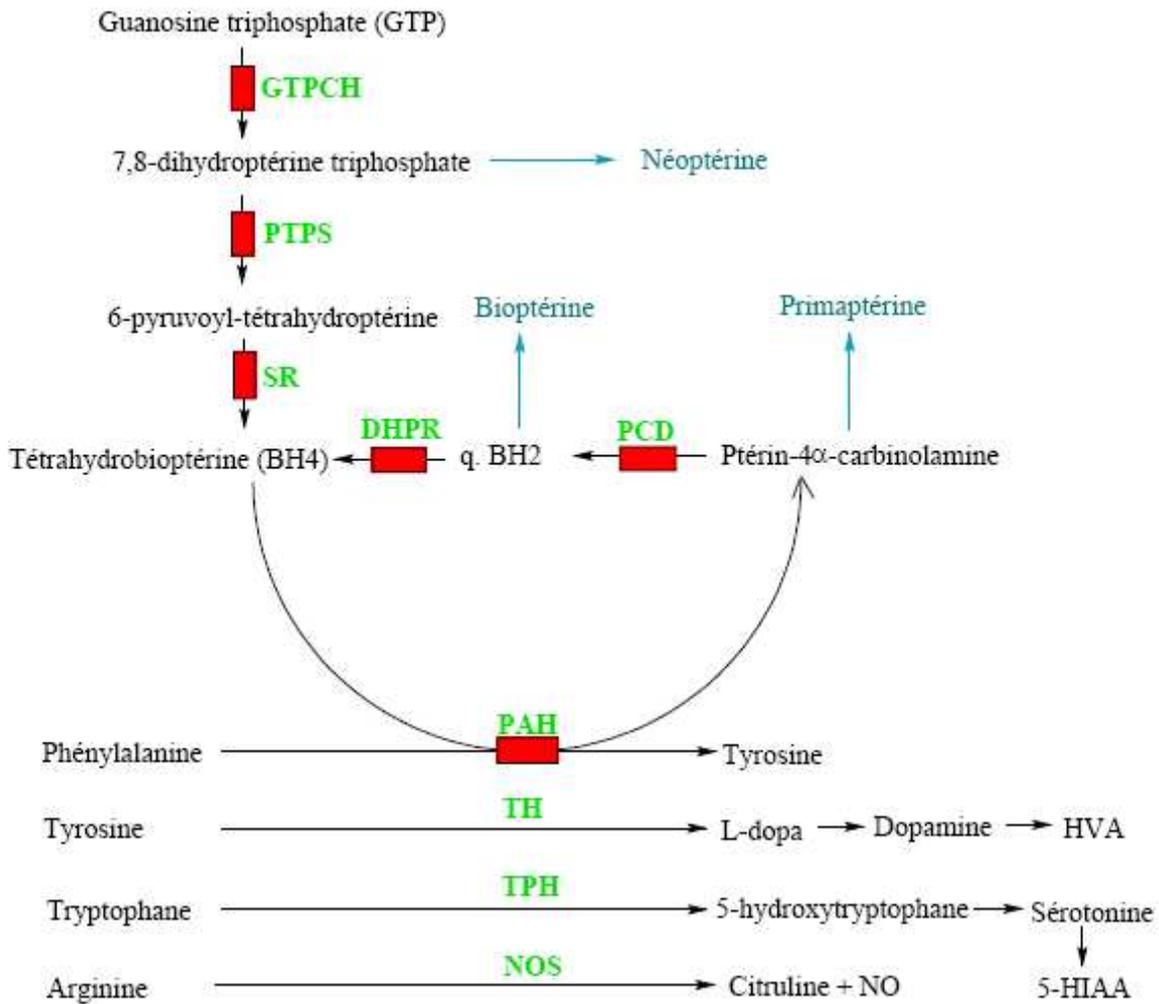
Ces déficiences, qualifiées auparavant d'HPA « malignes », sont dues à des défauts innérents aux biopières synthétases. Cela se traduit par des déficits en GTP cyclohydrolase I (GTPCH) appelé maladie de Segawa, en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase (PTPS), en dihydroptéridine-réductase (DHPR), ou en ptérine-4 α -carbinolamine déshydratase (PCD) à l'origine d'hyperphénylalaninémies. (Figure IV). (Ewencyk C. et al., 2007)

Le pronostic et le traitement de ces anomalies, radicalement différents de ceux de la phénylcétonurie justifient une reconnaissance précoce dans la population des nouveau-nés hyperphénylalaninémiques dépistés à la naissance. Malgré leur rareté (1 à 3 % de l'ensemble des hyperphénylalaninémies), leur diagnostic différentiel doit être systématiquement réalisé. (Gilles C. et al., 2006)

Leurs conséquences métaboliques sont nombreuses :

- perturbation métabolique de la voie des ptérines.
- hyperphénylalaninémie.

- déficit en un neurotransmetteur, la dopamine, induisant une augmentation de prolactine et une baisse d'acide homovanilique dans le LCR.
- déficit en catécholamines et mélanine.
- déficit en sérotonine induisant une baisse de l'acide-5-hydroxyindolacétique dans le LCR.



■ Blocage enzymatique

Figure IV : Schéma des déficits enzymatiques responsables d'hyperphénylalaninémies
(Logiciel ChemSketch®) (François L., 2000)

GTPCH : GTP cyclohydroxylase I
 PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptéridine synthétase
 SR : sépiaptéridine réductase

DHPR : dihydroptéridine réductase
PCD : ptérine-4- α -carbinolamine déshydratase
PAH : phénylalanine hydroxylase
TH : tyrosine hydroxylase
TPH : tryptophane hydroxylase
GTP : guanosine triphosphate
BH4 ou THB : tétrahydrobioptérine
q. BH2 ou q. DHB : quinoïdes dihydrobioptérine
HVA : acide homovanilique
5-HIAA : acide-5-hydroxyindolacétique
NOS : nitric oxyde synthétase

La dégradation de la PHE fait donc intervenir un grand nombre de système enzymatique la rendant complexe et vulnérable aux nombreux blocages pouvant entraver son bon déroulement. C'est pourquoi les connaissances biochimiques doivent être optimums en vue de développer des traitements curatifs et non préventifs.

IV. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la PCU varie grandement à travers le monde. En Europe, elle est en moyenne d'une naissance sur 10 000 mais fluctue entre 1/ 3000 et 1/ 30 000 selon les pays. (Tableau II)

La PCU est détectée dans une naissance sur 2 500 en Turquie et dans une naissance sur 4500 dans le nord de l'Irlande. (Ces taux élevés s'expliqueraient par la forte proportion de consanguinité au sein de ces pays.)

Aux Etats-Unis, la prévalence est de 1/ 15 000, en Amérique latine elle varie de 1/ 50 000 à 1/ 25 000 naissances.

En Chine, elle est de 1/ 100 000, en Thaïlande de 1/ 20 000, au Japon de 1/ 143 000.

L'Afrique semble avoir une faible prévalence (1/100 000). (Blau N. et al., 2010)

En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. Entre 1975 et 2009, 27 millions de nouveau-nés ont bénéficié du dépistage en France. Au cours de cette période, 1762 cas de phénylcétonurie ont été dépistés. (AFDPHE, 2009)

Ceci donne une fréquence moyenne de 1/17292 pour la PCU et de 1/10571 si l'on inclut les HMP. Cette fréquence varie de 1/8900 à 1/24000 en fonction des régions. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. La fréquence des hétérozygotes est variable en fonction des ethnies. En France, cette fréquence est estimée à 1/65. (HAS, 2010)

PAYS	PREVALENCE
FRANCE	1/17 292
ANGLETERRE	1/10 000
ITALIE	1/3654
ESPAGNE	1/6532
ALLEMAGNE	1/8553
IRLANDE DU NORD	1/4500

Tableau II : Prévalence de la PCU dans les principaux pays d'Europe.

(<http://www.pku.com/fr/>)

En Limousin, entre 1980 et 2008, 13 nouveaux cas de PCU classique ont été diagnostiqués. (Tableau III)

EXERCICE	Nombre de Nnés testés	PCU Classique	PCU Atypique	Sous Total	HMP	Faux Négatifs
1980 à 2007	194 882	11	0	11	3	0
2008	7 737	2	0	2	0	0
Total Fin 2008	202 619	13	0	13	3	0

Tableau III : Bilan d'activité de 1980 à 2008 du diagnostic de la PCU en Limousin.

(http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2009/doc/bilan_dactivite_2008_afdphe.pdf)

V. GENETIQUE

La PCU est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. Le gène mis en cause est celui codant pour la phénylalanine hydroxylase. Ce gène est pleinement identifié. Il est localisé sur le chromosome 12, dans la région 12q24.1 sur le bras long. Il comprend 13 exons répartis sur une longueur de 90 Kb (kilobases). Les analyses du gène ont révélé l'existence de plus de 700 mutations associées à la PCU. (La figure VII représente les 528 mutations connues en 2007). (Dobrowolski S., 2007)

La plupart des mutations sont des mutations ponctuelles (mutations non-sens, mutations faux-sens). Les délétions et les insertions sont beaucoup plus rares.

Les mutations peuvent se produire dans l'un des exons, dans les jonctions d'épissage des introns, ou dans d'autres domaines du gène, comme dans la région du promoteur. (Figure VII)

L'identification des mutations du gène de la PAH des patients ayant une PCU a deux intérêts :

- le premier est de pouvoir effectuer une corrélation génotype/ phénotype dans la mesure où l'enfant est porteur de mutations dont l'effet sur le phénotype est connu. Ceci permet d'espérer une amélioration de la tolérance dans les premières années pour les enfants ayant au moins une mutation dite "faible".
- le second intérêt est lié à l'analyse du caractère BH4-sensible dont on sait qu'il est lié à certaines mutations dont la liste se constitue progressivement. La corrélation génotype/phénotype pour la réponse au BH4 n'est pas parfaite, il a en effet été montré une réponse au BH4 variable chez des patients ayant le même génotype. (Feuillet F, 2006)

Peu de laboratoires en France peuvent rechercher les mutations du gène de la PAH. De plus, les données génotypiques ne modifient pas l'attitude thérapeutique initiale et la corrélation génotype/ phénotype n'est pas absolue pour la sensibilité au BH4. Le génotypage est, néanmoins, important car l'analyse mutationnelle permet de dépister les patients ayant des mutations dites "BH4-sensibles" et qui ne réagissent pas aux doses habituelles. Ces patients

pourraient avoir une absorption digestive faible de BH₄ et avoir besoin de doses supérieures, par voie orale, pour exprimer leur sensibilité au cofacteur de la PAH. (Feuillet F., 2006)

Des études récentes de la structure cristalline de la PAH ont fourni des informations sur le site actif et les sites de liaison de ses substrats et de son cofacteur. Elle dispose de trois domaines structuraux constitués d'un domaine N-terminal de régularisation, un domaine catalytique central, et un domaine de tétramérisation terminal.

L'enzyme PAH active est composée de quatre protéines monomères. (Figure V) (Kim S. et al., 2006)

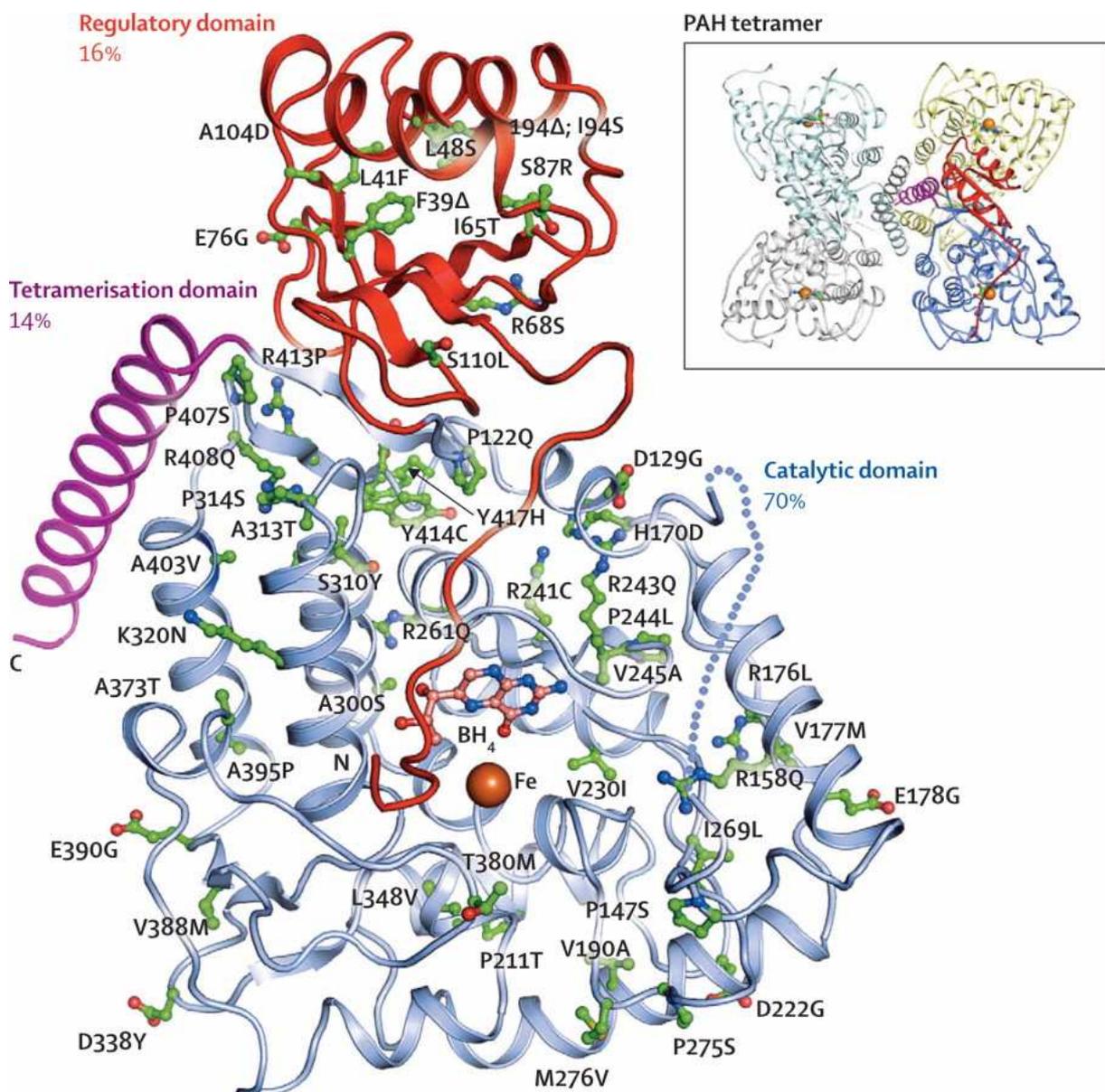


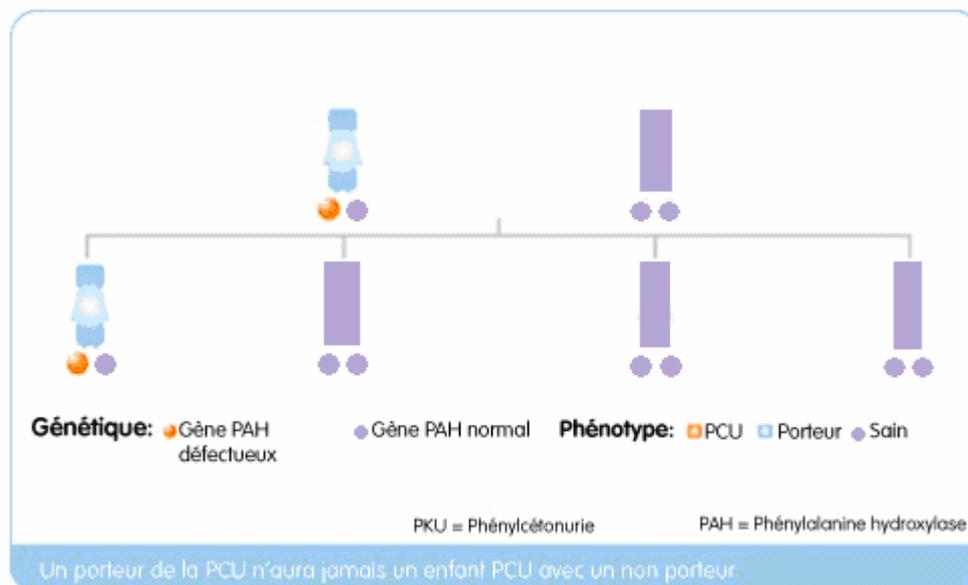
Figure V : Structure cristalline tridimensionnelle de la phénylalanine hydroxylase humaine. (Blau N et al., 2010)

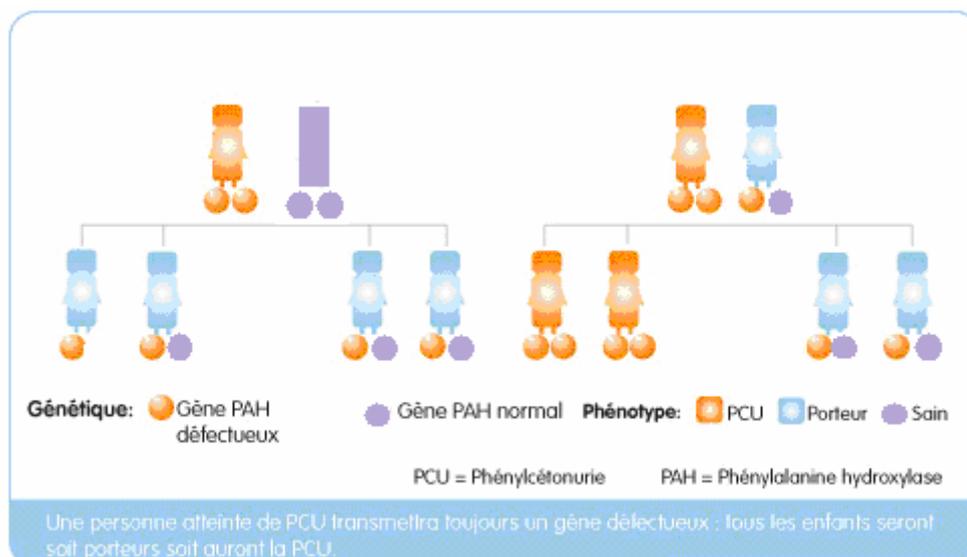
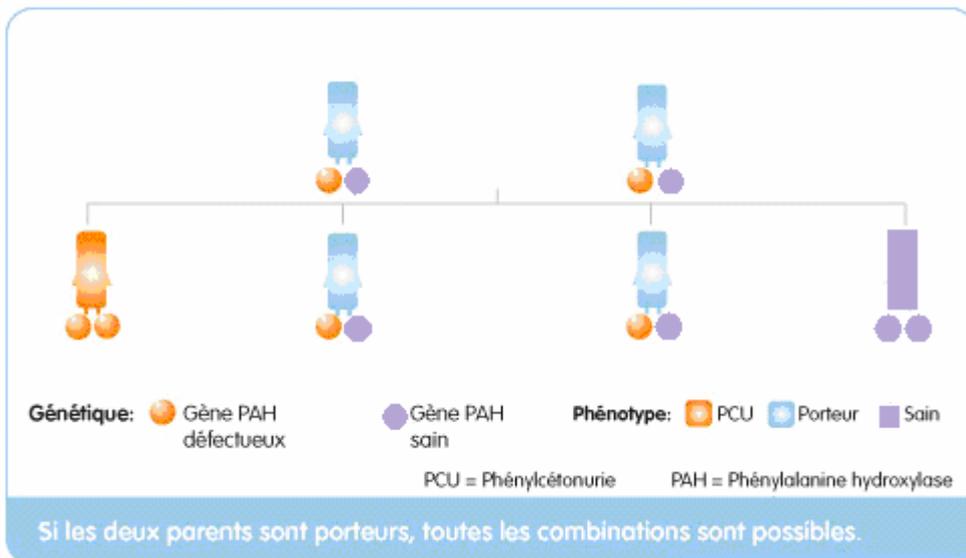
Cette structure cristalline met en évidence la plupart des mutations : 70% sont dans le domaine catalytique (en bleu), 16% des mutations sont dans le domaine de régulation (en rouge), et 14% sont dans le domaine tétramérisation.

Pour qu'un enfant naisse avec la maladie, il faut que les deux parents soient porteurs de la mutation. La PCU apparaît quand le gène qui fournit le plan de production de la phénylalanine hydroxylase est défectueux. (Blau N. et al., 2010)

Tout le monde possède deux gènes codant pour la PAH. Pour que la PCU apparaisse, ces deux gènes doivent être anormaux. Tout sujet possédant un gène défectueux est porteur de la PCU, mais n'en est pas atteint et peut transmettre le gène anormal à ses enfants. Cela signifie que si les deux parents sont porteurs et que l'enfant hérite de deux gènes défectueux, il aura la maladie.

Le schéma ci-dessous montre les combinaisons génétiques possibles : (d'après <http://www.pku.com/fr>)





La fréquence des porteurs sains dans la population française est de 1/50. Le risque de survenue de la maladie chez un autre enfant d'un couple ayant déjà un enfant atteint est de 1 sur 4 si ceux-ci ne sont pas malades. Une consultation génétique peut être proposée aux couples s'interrogeant sur leur avenir reproductif et sur la dimension familiale de la phénylcétonurie. Ils peuvent discuter avec un professionnel des risques de survenue de la maladie chez d'autres enfants et des différentes options qui s'offrent à eux.

Le gène étant connu, le diagnostic prénatal par biologie moléculaire est possible. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable mais pas en France. En effet, la phénylcétonurie étant une maladie traitable, ces deux techniques sont éthiquement discutables. (Feuillet F., 2006)

Phenylalanine hydroxylase (PAH) mutation map

revised January 8th, 2007 by:
Menyphong Plommehnn and Dr. Charles Scriver

528 mutations identified to date

- Missense mutation
- Silent mutation
- △ Splice junction mutation
- ▼ Frame shift (site database for missense numbers, eg. 103P-H6A[14,21])
- de novo mutation
- ✱ CDS site
- ◇ 3' UTR
- ◇ 5' UTR
- ✱ New RE site
- MIV, etc. Miv. to var. substitution in codon 1

Note the exons represented as lines (13 exons in total) separating the numbered introns. The prefix p. is omitted in the mutation names due to data congestion.

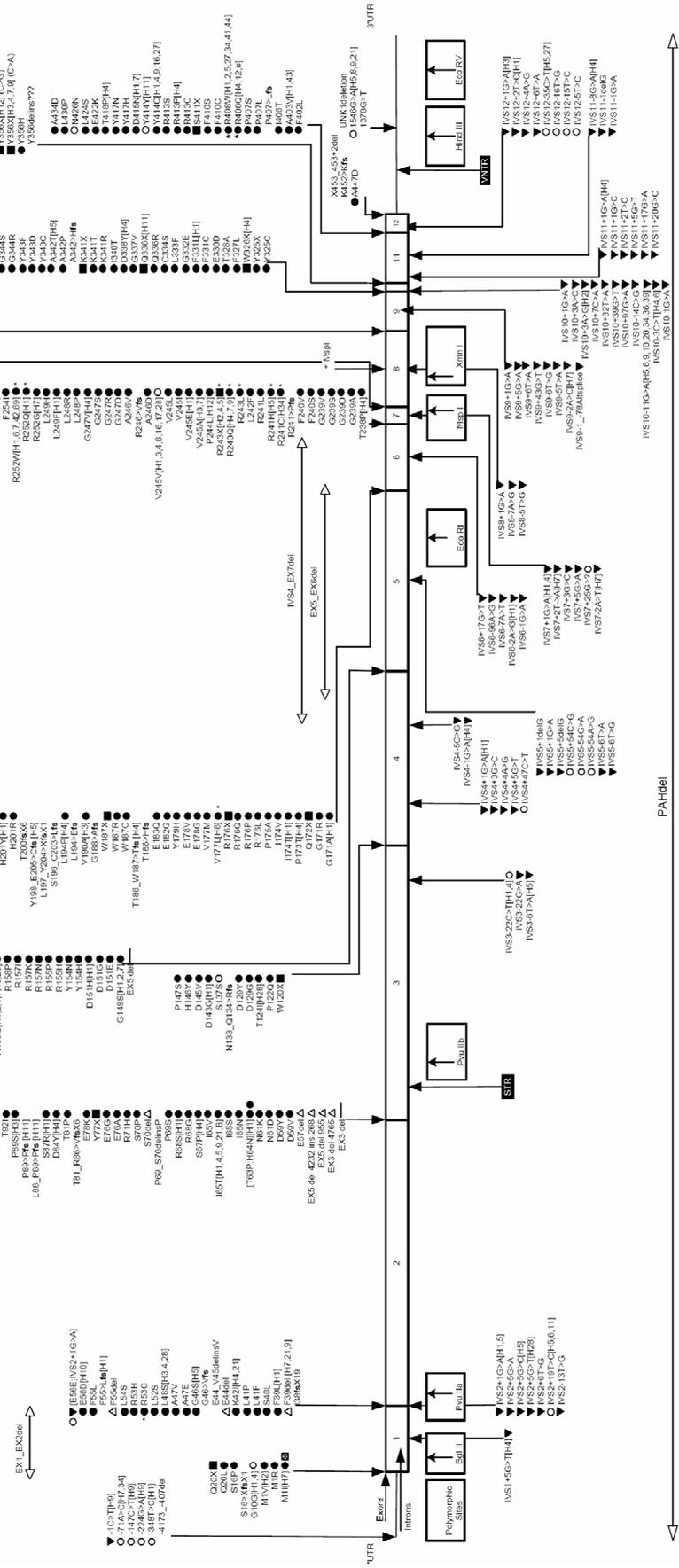


Figure VI : Carte des mutations de la phénylalanine hydroxylase. (Scriver C., 2007)

VI. PHYSIOPATHOLOGIE

La phénylalanine (PHE) est un acide aminé essentiel dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation. Ces apports doivent satisfaire les besoins pour l'homéostasie en PHE dont la synthèse des protéines de l'organisme. Les besoins physiologiques en PHE chez l'homme varient peu avec l'âge.

Dans la PCU il existe un déficit de la transformation de la PHE en tyrosine. Le taux de PHE sérique augmente au prorata de la sévérité du déficit enzymatique. En conséquence, les patients atteints de PCU ne peuvent tolérer qu'une quantité journalière restreinte de PHE sinon leur taux de PHE atteint des niveaux toxiques responsables de la symptomatologie clinique. (Abadie V., 2007)

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes :

- plusieurs métabolites toxiques s'accumulent dans le cerveau, essentiellement la PHE elle-même mais aussi des métabolites secondaires (phénylactate, phénylpyruvate et phénylacétate).
- le déficit en PAH est responsable d'un déficit en tyrosine qui devient un acide aminé essentiel. Or la tyrosine est le précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline. Ce déficit en tyrosine entraîne également un déficit en mélanine qui engendre des anomalies cutanées et phanériennes.
- la phénylalanine entre en compétition avec les autres acides aminés neutres (AAN) pour passer la barrière hématoencéphalique et ainsi pénétrer dans le cerveau. En effet, ils utilisent un transporteur commun, le LAT1. L'hyperphénylalaninémie est donc responsable d'un déficit intracérébral en AAN, en particulier la tyrosine et le tryptophane, précurseurs de nombreux neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine). Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs. (François L., 2000)

Une forte concentration en PHE a une forte influence sur la myélinisation. En effet, selon le modèle animal, les oligodendrocytes (cellules qui assemblent et entretiennent les fibres de myéline) adoptent un phénotype non myélinisant en surexprimant la GFAP : Glial Fibrillary Acid Protein. (Enns G. et al., 2010)

Plus récemment, des lésions au niveau de la substance blanche ont été étudiées. L'IRM de diffusion a été utilisée pour évaluer la nature des lésions de la substance blanche. L'IRM de diffusion est une technique basée sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle permet de calculer en chaque point de l'image la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau. (Le Bihant D., 2003)

Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, cette modalité d'imagerie permet d'obtenir indirectement la position, l'orientation et l'anisotropie des structures fibreuses, notamment les faisceaux de matière blanche du cerveau et permet ainsi de fournir des informations relatives à la perte axonale et à la démyélinisation.

Grâce à cette technique, on a pu observer des micro-œdèmes aux seins des gaines de myéline chez des patients traités mais qui ont arrêté leur régime. (Anderson P-J. et al., 2010)

VII. ASPECT CLINIQUE

Nous allons étudier les manifestations cliniques de la PCU chez les personnes non traitées puis chez celles ayant suivies un traitement précoce.

1. La phénylcétonurie non traitée

Depuis la mise en place du dépistage néonatal, ce tableau n'est plus guère rencontré mais certains nouveau-nés peuvent échapper au dépistage et, malgré la fiabilité du test, les faux-négatifs restent possibles.

Le tableau clinique comprend un retard mental progressif. Le retard mental (RM) est défini par l'existence avant l'âge de 18 ans d'un « fonctionnement intellectuel significativement en dessous de la moyenne associé à des limitations des fonctions adaptatives ». Les tests standardisés de mesure du quotient intellectuel (QI) permettent de chiffrer le déficit cognitif. (Goldenberg A. et al., 2010)

Le retard de développement intellectuel est le signe le plus constant et le plus grave de la phénylcétonurie. Il est souvent associé à une microcéphalie progressive. L'électroencéphalogramme (EEG) est anormal dans 78 à 95 % des cas mais 25% seulement des patients présentent des convulsions de type grand mal ou spasmes infantiles.

Les troubles du comportement sont fréquents souvent de type psychotique avec hyperactivité, agressivité et accès incontrôlé d'hyperexcitation. Ces signes neurologiques s'associent à des troubles des phanères avec une hypopigmentation globale : peau pâle, cheveux blonds, yeux bleus ; associée à un eczéma dans 20 à 40 % des cas. (Gentile J-K et al., 2010)

Chez les patients plus âgés, le retard mental parfois profond associé à des troubles du comportement est habituel : auto agressivité, comportement autistique. Des syndromes proches de la schizophrénie ont été décrits. D'autres signes neurologiques (hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien) peuvent être observés avec une fréquence variable.

En général le niveau de déficit intellectuel est stable après l'enfance bien que l'on ait pu observer des détériorations neurologiques chez l'adulte avec la mise en évidence de processus de démyélinisation. (Feuillet F., 2006)

2. La phénylcétonurie dépistée et traitée

Le dépistage néonatal combiné à un régime restreint en PHE, a permis d'améliorer les manifestations cliniques les plus graves de la PCU.

Cependant depuis quelques années, des études ont démontrées les limites de la prise en charge de cette maladie sur l'évolution du tableau clinique des patients. Nous allons nous pencher sur diverses publications scientifiques parues dans Pubmed, Scopus et Psychinfo depuis 2000, pour faire un état des lieux des pathologies associés à la PCU sous régime hypophénylalaninémique.

Ainsi, nous nous arrêterons sur les troubles neurologiques et psychologiques, sur la croissance et enfin sur les pathologies osseuses des phénylcétonuriques.

2.1. Troubles neurologiques et psychologiques

Les études ont montré chez les enfants et les adultes traités, l'apparition de symptôme neurologiques et des perturbations émotionnelles et comportementales.

- Chez les enfants

Les enfants atteints de PCU et traités rapidement et de façon continue par un régime seul, présentent un fonctionnement intellectuel normal mais généralement inférieur à la population moyenne et inférieur à leurs frères et sœurs.

De plus, il a été mis en évidence qu'en moyenne les résultats scolaires d'un enfant PCU étaient moins élevés. Des dysfonctionnements ont été notés dans la mémorisation, le raisonnement conceptuel et la stratégie organisationnelle. Des troubles de l'estime de soi ainsi que du développement affectif ont été documentés. (Hanley W-B, 2004)

- Chez les adultes

Chez les adultes, les mêmes troubles ont été révélés. Ils peuvent également souffrir d'un manque d'autonomie, peuvent avoir tendance à développer des idées dépressives, une anxiété, des phobies, des difficultés sociales d'isolement. (Brumm V. et al., 2010)

Ces facteurs psycho-sociaux peuvent s'expliquer par le poids que représente cette maladie chronique au quotidien. Non identifiés et non traités, ces problèmes émotionnels peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie et le statut social des individus atteints de PCU.

Les patients adultes atteints de PCU qui ont été traités précocement et qui ont arrêté leur régime peuvent développer des signes neurologiques mineurs tels que des tremblements, des réflexes ostéotendineux vifs ou des troubles de la coordination motrice. Plus rarement, des atteintes neurologiques plus sévères ont été décrites : paraparésie spastique (maladies neurodégénératives caractérisées par une spasticité progressive et une hyperréflexie des membres inférieurs), épilepsie de survenue tardive, ataxie et tremblement. (Christ S. et al., 2010)

Ces troubles sont proches de ceux décrits chez les patients phénylcétonuriques qui n'ont jamais été traités. Ils pourraient être liés à un mauvais contrôle métabolique initial, lors de la prise en charge pédiatrique car il n'a pas été rapporté à ce jour de détérioration neurologique chez les patients traités précocement et chez qui un bon contrôle métabolique a été obtenu. Un suivi prolongé des patients adultes permettra de déterminer s'il existe réellement un risque neurologique à long terme. (Maillot F., à paraître)

2.2. La croissance et la nutrition

Des anomalies de croissance dues à des déficiences nutritives ont été mises en relief par les différents articles étudiés.

- Enfants et adolescents

Les enfants PCU suivant un régime alimentaire seul, présentent souvent un retard de croissance, une diminution de la circonférence crânienne par rapport à la normale, un indice de

masse corporelle (IMC) élevé. Ces troubles se comprennent par l'apport insuffisant de divers nutriments, vitamines et oligoéléments comme le calcium, le zinc, le cuivre, le sélénium, le fer, la vitamine A et par le déséquilibre alimentaire que peut provoquer le régime. (Christ S. et al., 2010)

- Adultes

Les adultes présentent les mêmes carences mais il a été mis en évidence des carences particulières en vitamine B12 et une hypertryglycémie rencontrée chez près de 70% des patients. (Enns G. et al., 2010)

2.3. Pathologies osseuses

- Enfants

Des déséquilibres dans la résorption et la formation osseuse ont été décrits induisant des diminutions de densité minérale osseuse et des altérations des dents définitives de certains enfants. Ces déséquilibres augmentent le risque de fracture et de maladies osseuses chez cette population.

- Adultes

Les ostéopénies dont l'ostéoporose sont fréquentes chez les adultes PCU traités. Les fractures sont courantes.

Les ostéoclastes sont pointés du doigt ainsi que les carences à long terme de calcium, de vitamine D et d'oligoéléments pour expliquer ces pathologies. (Enns G., 2010)

Récemment des excrétions accrues des marqueurs de la résorption osseuse ont été documentées. Elles auraient comme origine une trop grande activité des ostéoclastes. (Porta F., 2008)

Le suivi diététique au long cours doit donc être attentif à l'apport en vitamines et en micronutriments, surtout pendant la période de l'adolescence où se constitue la masse osseuse, des patients phénylcétonuriques.

La mise en évidence de ces troubles souligne l'importance de la mise en place précoce du traitement et soulève la question de la durée du régime. Beaucoup d'équipes préconisent le maintien à vie du régime en espérant à long terme diminuer les conséquences neuropsychologiques de cette population PCU par rapport à la population générale. Cette attitude est cependant discutable lorsque l'on considère l'impact social que peut avoir un régime très strict en protéines. (François L., 2000)

La mise sur le marché du chlorhydrate de saproptérine et les nouvelles recherches sur les futurs traitements de la maladie pourraient laisser entrevoir un assouplissement du régime alimentaire.

VIII. DIAGNOSTIC : LE DEPISTAGE NEONATAL

Le programme de dépistage néonatal a été initié en 1967 par des fonds privés (société des eaux Evian) et a été organisé au niveau national en 1972 avec l'aide conjointe de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'association française de dépistage et prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant (AFDPHE). La PCU est également dépistée dans toute l'Europe et dans de très nombreux pays du monde. (Abadie V. et al., 2001)

Dans un premier temps nous allons étudier la mise en place et l'organisation d'un tel programme et dans un second temps nous nous pencherons sur le dépistage à proprement parlé de la PCU : le test de Guthrie.

1. Mis en place du dépistage néonatal

Tout d'abord il est important de connaître les enjeux et les critères permettant un dépistage néonatal. Par définition, le dépistage néonatal a pour objectif de porter le plus précocement possible, chez des nouveau-nés asymptomatiques, le diagnostic de certaines maladies graves afin de mettre en oeuvre dans les meilleures conditions, le traitement adapté aux maladies dépistées. (Briard M.L., 2002)

En 1968, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini les critères auxquels devait répondre une maladie pour justifier un dépistage de masse :

- la maladie représente un problème important de santé publique.
- elle est détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques.
- son évolution est connue.
- il existe un traitement efficace préventif ou curatif de la maladie.
- on dispose d'un test de détection fiable au stade préclinique.
- ce test est acceptable par la population en général et recueille l'assentiment du sujet testé ou, si c'est un enfant, de ses parents, qui doivent bénéficier d'une information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques.

- le malade dépisté peut être examiné, traité et suivi dans le cadre de structures médicales performantes.

- le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne.

- le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade. (Ardaillou R. et al., 2007)

A l'heure actuelle, ces critères sont réunis pour seulement cinq maladies et leur dépistage est organisé en France pour :

- la phénylcétonurie depuis 1972.
- l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978.
- la drépanocytose depuis 1989 dans les Dom-Tom et 1995 en métropole.
- l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995.
- la mucoviscidose depuis 2002.

Lors des discussions pour la mise en place d'un tel dépistage, la PCU répondait parfaitement aux critères :

- c'était une maladie dont on connaissait la pathogénie.

- elle avait un pronostic très sévère et aucun traitement ne paraissait possible du fait du caractère irréversible des lésions neurologiques au moment du diagnostic.

- on pouvait déjà suspecter l'efficacité d'un traitement diététique mis en place très précocement.

- sa fréquence laissait espérer un bénéfice pour un nombre important de patients.

- l'hyperphénylalaninémie constituait un marqueur spécifique suffisamment discriminant pour distinguer les sujets sains et les malades et permettait de la reconnaître dès la période néonatale. (De Parscau L. et al., 2001)

Mais avant tout, le dépistage doit être accepté par les parents et par conséquent il convient de leur fournir des explications claires sur sa réalisation et ses enjeux. Tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né. Enfin, tout programme de dépistage organisé doit être évalué régulièrement. (Ardaillou R. et al., 2007)

2. Organisation du dépistage néonatal

Le dépistage est organisé par l'AFDPHE qui est une fédération d'associations régionales qui ont comme elle le statut d'association loi 1901. L'AFDPHE est chargée par le ministère de la santé et la CNAMTS d'organiser, de coordonner et de suivre la réalisation du programme national de dépistage néonatal systématique sur tout le territoire français. Ce programme est intégralement financé par la CNAMTS, dans le cadre d'une convention nationale.

Dans chaque région, l'AFDPHE est représentée par une association régionale ou ARDPHE (Association Régionale de Dépistage et de Prévention des Handicaps de l'Enfant) qui assure l'organisation et le suivi de la totalité du programme au niveau de son territoire : de l'information et du prélèvement de sang en maternité jusqu'à la prise en charge des malades dépistés. (Dhondt J-L, 2008)

Cette organisation multicentrique assure une coordination entre les différents acteurs professionnels d'une région et une proximité d'accès identique sur tout le territoire national. Elle s'entoure des compétences professionnelles nécessaires, et s'appuie pour l'aider dans sa mission sur des commissions spécialisées chargées de la conseiller à propos des techniques de dépistage (matériels et réactifs), des protocoles de traitement à recommander, de l'information à mettre en place et de l'éthique. (Farriaux J-P. et al., 2003)

Intéressons nous à la réalisation technique du dépistage de la PCU.

3. Réalisation du dépistage : le test de Guthrie

3.1. Historique

Les programmes de dépistage systématique des maladies métaboliques de l'enfant doivent leur développement à la pugnacité d'un bactériologiste américain, Robert Guthrie, qui adapta à la mesure de la PHE dans le sang, un test bactériologique utilisé initialement pour la recherche d'antimétabolites de patients traités pour divers cancers.

Pour des raisons familiales, la recherche de moyens de prévention des retards mentaux était chère à Robert Guthrie. Il œuvra de 1957 à 1961 à la mise au point de son test dont le

principe est 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. Sa publication dans la revue *Pediatrics* en 1963 retint très rapidement l'attention des pédiatres qui mirent en place les premières actions de dépistage. (Hanky W., 1997)

Aujourd'hui cette technique de détection n'est plus d'actualité.

3.2. Réalisation

Le prélèvement de sang pour le test de Guthrie est actuellement réalisé chez tous les nouveau-nés au troisième jour de vie par une piqûre au talon.

Le prélèvement sanguin utilisé est un prélèvement capillaire. Un prélèvement veineux peut lui être préféré en raison de la douleur moins importante de ce type de prélèvement mais les recommandations nationales et internationales demeurent le prélèvement au talon (le « heel prick » ou « heel stick » des anglo-saxons).

Pour réduire la douleur du nourrisson, des mesures sont associées au prélèvement comme l'allaitement maternel, le contact peau à peau, la position du bébé sur le ventre. L'usage des lancettes modernes a permis de minimiser la pression sur le talon pour obtenir les gouttes de sang, pression qui est en grande partie responsable de l'épisode douloureux. (Dhondt J-L., 2010)

Les gouttes de sang sont ensuite déposées sur un papier buvard standardisé que l'on laisse sécher à température ambiante (un disque de 6 mm imprégné de sang séché équivaut à 10 µL de sang). (Figure VIII)

Sont notés sur le papier buvard, des éléments d'identification du nouveau-né. La qualité du remplissage des taches de sang est essentielle car les automates sont étalonnés pour un certain taux d'hémoglobine/ cm² de carton buvard. De la qualité du relevé des informations sur le nouveau-né dépend la facilité à le retrouver en cas de résultat positif. (Maurin N. et al., 2001)

L'AFDPHE a réalisée une brochure explicative des bonnes pratiques lors du dépistage à l'intention des professionnels de santé concernés. (Figure IX).

Un envoi quotidien des cartons au laboratoire de référence par courrier postal réduit au minimum le délai des résultats. Les laboratoires habilités doivent répondre à un cahier des

charges précis. Un laboratoire par région centralise les prélèvements. (De Parscau L. et al., 2001)

La méthode de dépistage de la PCU communément utilisée par les laboratoires en France est la fluorimétrie. La PHE réagit avec de la ninhydrine en présence de cuivre pour former un complexe fluorescent permettant de la doser. (Thioulose E. et al., 2010)

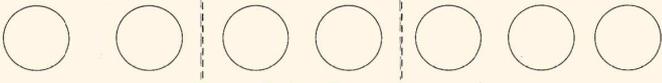
								
Remplir les 7 cercles							A remplir uniquement si N-Né à risque de Drépano.	
1		2		3		4		
NOM :			Né(e) le :			N-Né à risque de Drépanocytose : OUI <input type="checkbox"/>		
Prénom :			Prélevé(e) le :					
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			Terme (SA) :					
Nom J.F. Mère :			Poids (g) :			Transfusé ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Lieu d'accouchement et Code :			N° d'accouchement :					
Lieu (si différent) du prélèvement et Code :			Médecin à contacter si nécessaire :					
Adresse des parents :			Ville :					
Tél. :								

Figure VII : Carte de Guthrie. (AFDPHE, 2009)

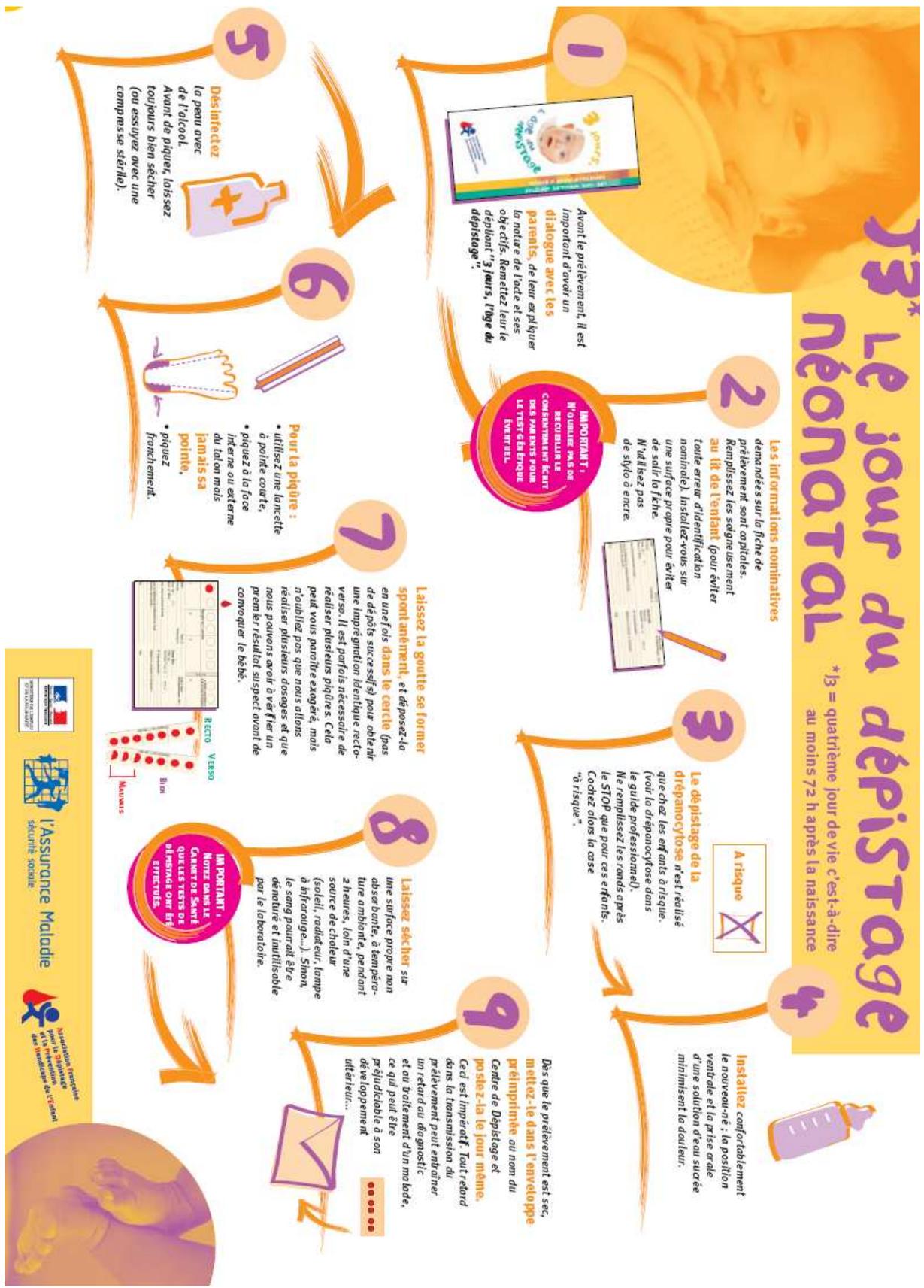


Figure VIII : Dépliant des bonnes pratiques de réalisation du dépistage pour les professionnels de santé. (AFDPHE, 2009)

4. Le diagnostic différentiel

Il existe d'autres causes d'HPA hors la PCU et les déficits des biopérides. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement devant un dépistage néonatal positif c'est-à-dire devant un taux de PHE plasmatique supérieur à 3 mg/dL.

Un certain nombre d'hyperphénylalaninémies secondaires se rencontrent, nous allons les classer selon qu'elles engendrent ou non une hypertyrosinémie associée : (Feuillet J., 2004)

- avec hypertyrosinémie :
 - HPA transitoire (qui touche surtout les prématurées).
 - augmentation de la prise alimentaire de protéines.
 - maladie hépatique (incluant galactosémie et tyrosinémie).

- sans hypertyrosinémie :
 - secondaire à la prise d'un médicament (triméthoprime, methotrexate, antifolate).
 - maladie inflammatoire sévère.
 - maladie rénale.

5. Le diagnostic des adultes

Le diagnostic de la PCU à l'âge adulte s'adresse à des personnes nées en France avant l'instauration du dépistage néonatal systématique ou à celles qui sont nées dans un pays où le dépistage n'est pas réalisé. Malgré les signes d'appel caractéristiques de cette maladie, certains malades développent des formes peu symptomatiques pouvant passer inaperçues. Le diagnostic peut également être réalisé chez des patientes après une mise au monde d'enfants ayant une embryofetopathie accompagné d'une microencéphalie. (Maillot F., à paraître)

Le diagnostic des adultes s'effectue généralement par un dosage des acides aminés plasmatiques.

Le dépistage de la PCU s'est imposé comme modèle à d'autres maladies étant donné son bon déroulement depuis plus de trois décennies. Il est effectué dans les premiers jours de vie pour une prise en charge éventuelle la plus précoce possible dans le but de faire diminuer rapidement le taux de PHE dans le sang des nourrissons. C'est ce que nous allons étudier dans le prochain chapitre.

IX. PRISE EN CHARGE APRES LE DEPISTAGE

Si le dépistage néonatal se révèle positif, il est réalisé un prélèvement de contrôle qui permet de confirmer l'hyperphénylalaninémie et d'éliminer une cause secondaire d'élévation de la PHE dans le sang. Le résultat de ce prélèvement, s'il est à nouveau positif, engendre la réalisation d'autres examens afin d'approcher l'identification de la forme phénotypique de l'enfant (PCU classique, atypique ou hyperphénylalaninémie modérée permanente) pour débiter au plus vite si besoin un régime alimentaire adapté.

Sur le plan pratique, il faut annoncer le diagnostic aux parents en leur expliquant les mesures thérapeutiques et en les éduquant à la prise en charge et à la surveillance de leur enfant.

1. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage

Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de PHE est supérieur à 3 mg/dL (180 µmol/L). Cependant, la prise en charge immédiate dépend du niveau de PHE dosé lors de ce dépistage.

Schématiquement, deux situations sont possibles (Figure IX) :

- Le taux est situé entre 3 et 5 mg/dL (180-300 µmol/L) : le laboratoire de dépistage demande un prélèvement de contrôle :

- si le taux est inférieur à 3 mg/dL (180 µmol/L) : le nouveau-né est classé dans les dépistages négatifs.
- si le taux de contrôle est à supérieur à 3 mg/dL (180 µmol/L), le dépistage est alors déclaré positif et le nouveau-né rejoint le groupe des enfants pris en charge médicalement.

- Le taux de dépistage est supérieur à 5 mg/dL (300 µmol/L) : le laboratoire de dépistage prévient immédiatement le centre médical responsable du traitement où l'enfant sera examiné et bénéficiera des examens suivants :

- contrôle du taux de PHE.

- dosage des bioprotéines urinaires et de l'activité de la dihydroprotéridine réductase (DHPR) sanguine pour dépister un déficit du métabolisme du BH4.
- bilan hépatique et chromatographie des acides aminés plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie.
- test au BH4 si le taux de PHE de contrôle est supérieur à 8 mg/dL (480 μ mol/L). (HAS, 2010)

Ces examens, que nous allons décrire plus bas, sont le plus souvent réalisés au cours d'une hospitalisation, en hôpital de jour ou en consultation externe si une information et une éducation thérapeutique de la famille sont possibles en ambulatoire. (Abadie V. et al, 2005)

Pour tout enfant dépisté, on doit se préoccuper du statut de sa fratrie et prévoir un dosage de PHE aux membres de cette fratrie qui n'auraient pas bénéficié d'un dépistage néonatal.

Taux de PHE à J3

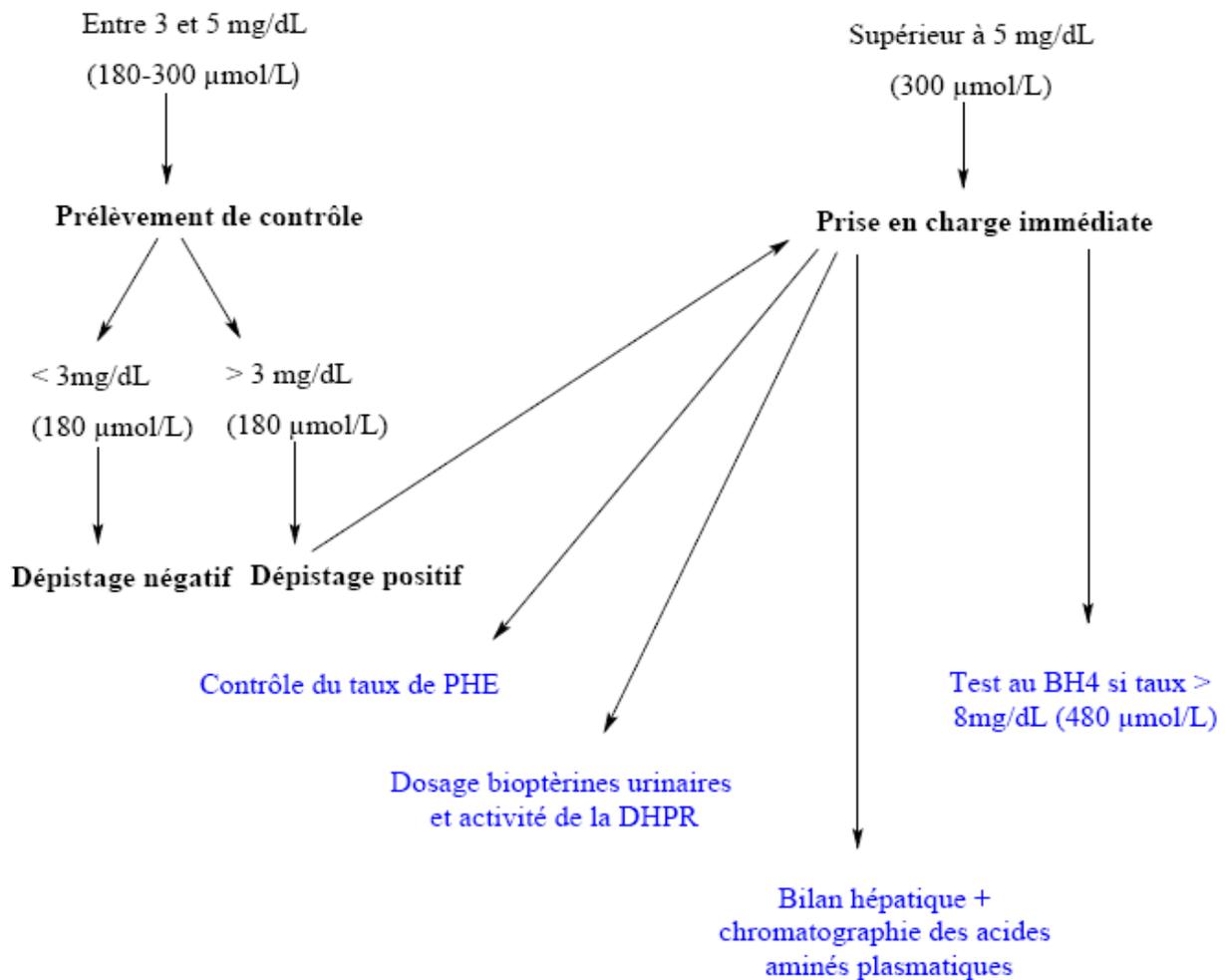


Figure IX : Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3 (troisième jour de vie) (HAS, 2010) (Logiciel chemSketch®)

PHE : phénylalanine

BH4 : tétrahydrobioptérine

DHPR : dihydroptéridine réductase

La prise en charge d'un nouveau-né doit donner lieu à des explications claires vis-à-vis des parents. Il convient ainsi de les rassurer sur l'efficacité thérapeutique et sur le bon pronostic de cette maladie si les consignes nutritionnelles sont bien suivies. Ces explications justifient des entretiens pluridisciplinaires avec à la fois les médecins, les diététiciens, les

psychologues. Tous les premiers mots échangés sont essentiels et nécessitent de prendre du temps. (Abadie V et al. 2005)

Le taux de PHE au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la PAH mais aussi de la quantité des apports alimentaires en PHE (lait maternel ou artificiel) et également du niveau de catabolisme lié aux premiers jours de vie. La classification en PCU typique, atypique ou HMP ne peut être définitive en période néonatale. Elle pourra être faite après un test de charge en phénylalanine (décrit plus bas) effectué d'emblée ou à l'âge de 2 à 3 ans. (HAS, 2010)

En pratique le déroulement de la prise en charge idéale doit s'effectuer selon ce schéma :

- J3 : réalisation du carton de dépistage néonatal.
- J5 à J7 : réception, analyse de la PHE au laboratoire de dépistage néonatal et alerte du médecin responsable de la prise en charge du patient dépisté.
- J6 à J8 : hospitalisation du nouveau-né pour réalisation du test au BH4 (d'une durée de 24 heures).
- J7 à J9 : mise sous régime.

2. Les examens réalisés

La prise en charge nécessite la réalisation de tests biologiques que nous avons cités précédemment. Nous allons les décrire et étudier leurs intérêts.

2.1. Le contrôle de la phénylalaninémie

Le taux plasmatique en PHE doit être contrôlé toutes les 48 heures par dépôt de sang sur papier buvard, jusqu'aux chutes des taux à 2 mg/dL. Parallèlement, les parents sont formés à la réalisation de prélèvements sanguins à l'aide de lancettes.

2.2. Le dosage des biopptérines urinaires et de l'activité de la DHPR

Le dosage des biopptérines urinaires et la mesure de l'activité de la DHPR ne sont réalisés que si le taux plasmatique de PHE de contrôle est supérieur à 8mg/dL (480 μ mol/L). Ces analyses sont faites pour mettre en relief d'éventuels dysfonctionnements dans la voie de synthèse du BH4 qui sont principalement responsables de « variants » de PCU.

Les biopptérines urinaires sont dosées pour mettre en évidence un hypothétique déficit en GTP-cyclohydrolase I et l'activité de la DHPR est mesurée dans les globules rouges. (J.L. Dhondt, 2008)

Ces examens doivent être réalisés en pratique avant le test de charge en BH4. (HAS, 2010)

2.3. Le bilan hépatique et la chromatographie des acides aminés plasmatiques

Le bilan hépatique et la chromatographie des acides aminés plasmatiques constituent un élément de diagnostic différentiel pour les HPA secondaires. (HAS, 2010)

2.4. Le test à la tétrahydrobioptérine (BH4)

Le test au BH4 est indispensable pour déterminer si le patient atteint de PCU est sensible ou non au chlorhydrate de saproptérine (Kuvan[®]). Il peut être réalisé à tout âge, y compris en période néonatale. Le test de charge en BH4 doit s'insérer dans la prise en charge normale des enfants dépistés pour une HPA. Il ne doit pas retarder la mise sous régime.

Le principe est d'administrer une charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de BH4 le matin à jeun chez un enfant dont le taux de PHE est supérieur à 8 mg/dL [480 µmol/L] avant la mise sous régime. Pendant le test, l'enfant est alimenté normalement (allaitement maternel ou lait artificiel normal).

Le dosage de la phénylalanine s'effectue aux temps suivants (h) : 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24h à partir de deux taches de sang déposées sur du papier de Guthrie. (HAS, 2010)

Quatre profils possibles sont observés après une charge en BH4 :

- pas de sensibilité : pas de modification du taux de PHE à 24 heures (moins de 30 % de variation par rapport au taux de base) n'induisant pas de possibilité de traiter le patient par BH4,
- sensibilité partielle: diminution d'au moins 30 % du taux de PHE dans les 24 heures après la charge. L'indication thérapeutique doit alors être évaluée patient par patient,

- sensibilité totale: normalisation du taux de phénylalanine dans les 24 heures après la charge induisant une possibilité de traitement du patient par BH4,
- déficit de synthèse en BH4 : normalisation du taux de phénylalanine dans les 4 à 6 heures suivant la charge. Le traitement dans ce cas précis sera du BH4 associé à des neurotransmetteurs. (F. Maillot et al., 2004)

3. Prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie modérée permanente.

Nous avons précédemment qu'en fonction du taux de la phénylalaninémie qu'il existait plusieurs phénotypes de la PCU. Par définition, l'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) est suspectée lorsque le taux de PHE est compris entre 3 et 10 mg/dL dans le sang.

Le diagnostic de l'HMP repose sur le test en charge en PHE que nous allons décrire qui est effectué d'emblé ou à l'âge de 2 à 3 ans sachant que la classification en PCU typique, atypique ou HMP ne peut être définitive en période néonatale. (V. Abadie et al., 2005)

3.1. Test de charge en phénylalanine

L'intérêt de ce test fait l'objet de discussions. Le test de charge en PHE permet de savoir d'emblée, avec une bonne vraisemblance, si l'enfant aura ou non besoin d'un substitut protéique, c'est-à-dire de différencier une HMP d'une PCU atypique qui nécessite de démarrer une prise immédiate de substitut protéique.

Cependant, le test de charge représente un stress pour les parents car il complique la prise en charge initiale et représente un effet délétère probable pour l'enfant, à un âge où la réduction des taux circulants de phénylalanine est une urgence. Il est donc recommandé de faire le test de charge chez les enfants bénéficiant d'un allaitement artificiel ou mixte dont les taux sont entre 6 et 10 mg. (Abadie V. et al., 2005)

- Procédure :

Après une prise orale de 500 mg par jour de phénylalanine, pendant quatre jours consécutifs, on réalise un dosage du taux de PHE au matin du cinquième jour. Si le test de

charge montre un taux supérieur à 10 mg/dL, le diagnostic de PCU atypique est suspecté et l'enfant est mis au régime avec d'emblée prise d'un substitut et conservation d'apports naturels en PHE correspondant à sa tolérance (cf tolérance chapitre régime). Si le test de charge montre des chiffres inférieurs à 10 mg/dL, on peut affirmer le diagnostic d'HMP et se contenter d'une surveillance. Si les apports spontanés du bébé sont déjà supérieurs à 500 mg/jour au moment du diagnostic, le test de charge est inutile et les taux de l'enfant à cette date valident le diagnostic initial d'HMP. (Abadie V. et al., 2005)

Ces patients doivent être vus en consultation et nécessitent une surveillance des taux sanguins de PHE qui doivent rester inférieurs à 10 mg/dL, (600 µmol/l).

Les contrôles sont effectués à domicile sur carton de Guthrie, une fois par semaine à une fois par mois selon la sévérité, jusqu'à la mise en place de la diversification alimentaire. Ce schéma sera allégé par la suite et pourra être adapté en fonction de l'évolution.

4. Le génotypage

Un génotypage de la PAH peut être effectué mais ce n'est pas systématique. Ceci nécessite un prélèvement de 5 ml de sang sur l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA). (HAS, 2010)

5. La mise en place du régime

Le régime est mis en route dès l'arrivée du nourrisson, avec la prescription exclusive d'un substitut sans PHE, jusqu'à la chute des taux en dessous de 2 mg/dL. Les taux sont ensuite équilibrés entre 2 et 5 mg/dL en mélangeant le substitut sans PHE à un lait normal pour nourrisson choisi parmi les plus pauvres en protéines. En cas d'allaitement maternel, celui-ci est interrompu pendant la phase de descente des taux puis repris en donnant à l'enfant une tétée au sein alternée avec une prise de substitut sans PHE ou une prise d'une quantité contrôlée de substitut complétée par le lait maternel. En cas d'échec, on revient au protocole d'allaitement artificiel.

La tolérance de l'enfant est transitoirement estimée comme la quantité de PHE quotidienne qu'il peut ingérer par 24 heures pour que ses taux sanguins restent entre 2 et 5 mg/dL. (V. Abadie et al., 2005)

6. Les formalités administratives

Toutes les formalités administratives et les prescriptions spécifiques sont mises en place :

- imprimé Pires 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,
- première ordonnance de substitut adressée à l’agence générale des équipements 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. (HAS, 2010)

La prise en charge immédiate effectuée, la mise en place du régime débute. Nous allons tenter de le décrire dans le prochain chapitre.

X. LE REGIME DES PHENYLCETONURIQUES

Le régime alimentaire pauvre en PHE s'est imposé très vite comme le traitement de première ligne pour contrôler la phénylalaninémie. Nous allons dans un premier temps nous pencher sur les apports nutritionnels spécifique d'un enfant PCU puis décrire dans un second temps les aliments et substituts alimentaires qui lui sont propres.

1. Les apports nutritionnels spécifiques de l'enfant phénylcétonurique

1.1. Apports énergétiques

Chez l'enfant PCU, un régime légèrement hypercalorique est préconisé. En effet, tout déficit énergétique est susceptible de perturber la balance protéique et de favoriser une protéolyse qui entraînerait une augmentation de la PHE. De plus, la substitution des protéines par les mélanges d'acides aminés peut conduire à des apports énergétiques inférieurs aux recommandations. La consommation protéinoénergétique doit donc être contrôlée et adaptée aux besoins de chaque enfant. (Peyne E. et al., 2006)

1.2. Apports lipidiques

Le régime des enfants PCU comporte souvent un déséquilibre qualitatif en lipides. En effet, le régime contient une forte proportion d'acide linoléique au détriment de l'acide α -linoléique.

De plus, l'apport en précurseurs des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) des familles n-6 (acide arachidonique ARA) et n-3 (acides docohexaénoïque DHA et eicosapentaénoïque EPA), est presque négligeable, puisque les principales sources de ces acides gras (viande, oeuf, poisson) sont exclues du régime.

Ainsi, chez le sujet PCU traité par un régime adapté, on note une réduction des taux de DHA et d'EPA et de tous les AGPI n-3 alors que les AGPI n-6 voient leurs taux augmentés.

De ce fait, des supplémentations en DHA et en ARA sont recommandées afin de maintenir des taux normaux de ces acides gras.

L'alimentation doit donc être supplée en acides gras polyinsaturés à longues chaîne et ceci est d'autant plus important qu'ils sont indispensables au développement des structures

nerveuses et cérébrales et au développement de la rétine au cours des premiers mois de vie. (Peyne E. et al., 2006)

1.3. Apports glucidiques

La consommation de glucides tend à être plus élevée chez les sujets PCU avec une consommation plus importante en glucides facilement digestibles. (Farriaux J-P et al., 2000)

1.4. Apports en fibres

La consommation de fibres est souvent en dessous des apports recommandés.

1.5. Apports protéiques

Toute protéine naturelle contient de la phénylalanine, les protéines animales (5 %) en contiennent un peu plus que les protéines végétales (4 %). On ne peut donc restreindre l'apport en phénylalanine sans réduire l'apport en protéines. Comme les protéines sont indispensables à la croissance, il est nécessaire d'avoir recours à des produits de substitution dépourvus totalement ou partiellement de cet acide aminé. (François L. et al., 2000)

Il est important de fractionner les apports journaliers de mélange d'acides aminés en trois prises au moins, tout en associant un apport de protéines naturelles (fournissant la quantité de PHE autorisée), afin d'assurer une synthèse protéique suffisante. (Peyne et al., 2006)

1.6. Apports en phénylalanine

Pour déterminer les apports en PHE d'un sujet PCU, il faut tenir compte de d'un facteur essentiel qui est la tolérance en PHE.

Il s'agit de la quantité de PHE à apporter dans l'alimentation de l'enfant, sachant qu'elle se situe entre le besoin minimum nécessaire pour assurer la croissance et celle permettant de maintenir les taux sanguins dans la fourchette thérapeutique.

La tolérance maximale n'est pas un paramètre facile à déterminer et varie selon les sujets en fonction de l'intensité du blocage enzymatique. Chez certains, le régime pourra apporter une assez grande quantité de PHE sans que le taux sanguin ne dépasse les chiffres tolérés. C'est le cas des phénylcétonuries atypiques qui peuvent tolérer 500 mg par jour. Pour d'autres, la marge entre le minimum indispensable et le maximum toléré est très étroite.

Chez les phénylcétonuriques typiques, la tolérance est inférieure à 350 mg/j. Pour un même malade, cette tolérance peut aussi varier dans le temps. Cela est particulièrement vrai lors des poussées de croissance où les besoins protéiques sont plus élevés et où l'organisme peut tolérer davantage de PHE. Elle peut également varier en fonction de l'activité physique, les besoins étant plus grands en période d'activité qu'en période de repos. (Peyne E. et al., 2006)

1.7. Apports en tyrosine

La tyrosine devient un acide aminé quasi essentiel de la PCU en raison de l'hydroxylation limitée de la PHE en tyrosine. En effet, rappelons que la PHE est chez les sujets sains, convertie en tyrosine via la PAH et que chez les malades, cette hydroxylation est limitée. Donc l'alimentation des phénylcétonuriques doit être supplée en tyrosine, c'est pourquoi les substituts protéiques sont généralement enrichi en tyrosine. Les besoins de cet acide aminé chez les enfants PCU seraient en moyenne entre 16,3 mg/kg/jour et 19,2 mg/kg/jour. (Bross R. et al., 2000)

1.8. Apports en vitamines, sels minéraux et oligoéléments

Les substituts protéiques utilisés dans le régime des patients phénylcétonuriques sont pour la plupart, enrichis en vitamines, minéraux et oligoéléments afin de compenser les apports naturels des aliments riches en protéines. Malgré cette supplémentation, on note parfois quelques déficiences. (Peyne E et al., 2006)

a) Fer

Une déplétion en fer est fréquemment rencontrée chez les enfants PCU. Elle peut s'expliquer par une mauvaise absorption ferrique causée notamment par des interactions avec

les sels de calcium, de phosphore ou en cas de consommation importante d'acides gras polyinsaturés. Les apports en fer doivent être surveillés et il est important d'adapter la consommation de vitamine C afin d'en favoriser l'absorption. (Labarthe F. et al., 2010)

b) Calcium

Les enfants phénylcétonuriques avec ou sans régime présentent une régression minérale osseuse et les adultes sont exposés à un risque plus élevé d'ostéoporose. De ce fait, afin de parvenir à une rétention maximale de calcium dès le plus jeune âge, les recommandations d'apport en calcium ont été revues à la hausse : 1300 mg/j entre 9 et 18 ans.

Pour les plus jeunes, la pathologie les privant de produits laitiers, source principale de calcium, il faudra veiller à ce que les substituts en apportent suffisamment. (Le Moël G. et al., 1998)

c) Zinc

Des carences en zinc ont été signalées chez des enfants alors qu'ils suivaient un régime adapté avec des apports satisfaisants. (Peyne E., et al. 2006)

d) Vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est caractéristique des patients ne consommant pas suffisamment ou pas du tout de substituts protéiques enrichis en vitamines et qui, de plus, excluent de leur alimentation tous les aliments d'origine animale. Les patients peuvent ignorer les premières manifestations d'une carence en vitamine B12, le manque se révélant souvent insidieux, que sont fatigue et pâleur reflétant une anémie macrocytaire mégalo-blastique. Le besoin est de 2 à 5 µg/j. (Inher J., 1997)

e) Sélénium

Le suivi biologique des enfants phénylcétonuriques a révélé des carences en sélénium. En raison de son rôle majeur dans différentes fonctions métaboliques, le sélénium est un oligoélément essentiel et d'une importance fondamentale pour la santé. Son rôle biochimique

le mieux connu est de participer à la structure de la glutathion peroxydase, une enzyme clé du métabolisme de l'oxygène. (Le Moël G. et al., 1998)

Cette carence s'explique facilement quand on sait que les principales sources de sélénium sont la viande, les œufs, les céréales, aliments que ne consomment pas les enfants phénylcétonuriques. Pour compenser ce déficit en sélénium, une supplémentation à des doses adaptées aux besoins de l'enfant est indispensable (de l'ordre de 30 à 50 µg/j). (Martin A., 2004)

f) Les antioxydants

Des données récentes témoignent d'un statut antioxydant global plasmatique satisfaisant qui serait en lien avec la prédominance de produits végétaux dans ce régime alimentaire. (Peyne E. et al., 2006)

2. Aliments utilisés dans le régime

La mise en place du régime chez le patient phénylcétonurique nécessite une connaissance approfondie de la composition des aliments utilisés de façon à éviter toute surcharge ou carence en PHE. Le traitement diététique est fondé sur l'utilisation de différents types d'aliments : les aliments naturels, les substituts protéiques pauvres ou totalement dépourvus en PHE, et les produits hypoprotéiques.

2.1. Aliments naturels

La PHE est présente dans pratiquement tous les aliments naturels en dehors des graisses, de certains produits purs sucres et de certaines farines. Les aliments d'origine animale (viande, produit laitier, œuf, poisson), certaines céréales et certains légumes ont une teneur trop forte en protéines pour pouvoir être utilisés. En pratique, pour couvrir les besoins en PHE on utilise les légumes et les fruits à teneur protéique faible. (François L. et al., 2000) (Tableau III)

2.1.1. Aliments strictement interdits

Ce sont ceux qui contiennent une trop forte proportion de protéines ou de PHE :

- viandes, poissons, œufs
- charcuterie, y compris saucisson, rillettes, pâtés
- poissons en conserve : thon, sardines, anchois
- crustacés et coquillages
- lait et produits laitiers
- pains, biscottes, pâtisseries, gâteaux secs
- pâtes, riz, semoule, farines
- légumes secs (lentilles, pois chiches...)
- fruits secs et oléagineux
- friandise (nougat, caramel au lait ou au chocolat, confiseries à base de gélatine, chocolat)
- pain et biscottes ordinaires
- bouillons concentrés de viande
- boissons et produits sucrés avec de l'aspartame.

❖ Cas particulier de l'aspartame :

L'aspartame est un dipeptide, dérivant de deux acides aminés, l'acide L-aspartique et l'ester méthylique de la L-phénylalanine. Son nom chimique est donc L-Aspartyl-L-phénylalanate de méthyle. Dans l'organisme il se scinde en deux acides aminés, l'acide aspartique et la PHE, et en méthanol. (Figure X)

Cet additif alimentaire est utilisé dans un grand nombre de produits alimentaires et de spécialités pharmaceutiques (Annexe 1 : liste des médicaments contenant de l'aspartame). Autorisé dans de nombreux pays, il est référencé dans l'Union européenne par le code E951. Il est indispensable de tenir compte de cet apport supplémentaire de PHE lors de la consommation d'aspartame et d'être très vigilant à l'encontre des prescriptions médicales. Il est donc recommandé de toujours vérifier l'excipient d'un médicament avant de le délivrer à une personne phénylcétonurique. (Monnier et al., 2010)

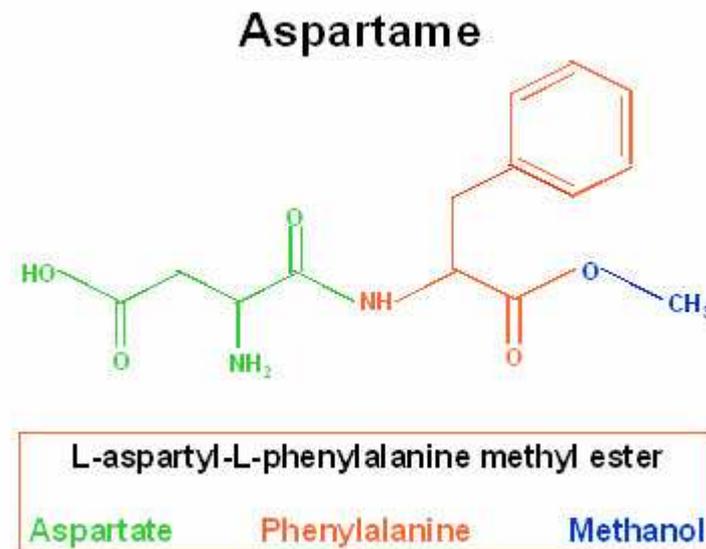


Figure X : Structure moléculaire de l'aspartame. (Bonnard A, 2008)

2.1.2. Aliments permis à volonté

Ce sont ceux qui ne contiennent pas ou en quantité négligeable, des protéines ou de la PHE :

- lipides : les corps gras (toutes les huiles, beurres, margarines végétales, saindoux).
- glucides : le sucre sous toutes ses formes (caramel liquide, sucettes aux fruits, bonbons acidulés, bonbons à la menthe...), confitures, gelées (sans gélatine), miel, pâtes à tartiner aux fruits, sirops de fruits, limonades, boissons sucrées, sodas (non sucrés à l'aspartame), glaces à l'eau, certaines farines : maïzena[®], tapioca.
- condiments : sel, poivre, vinaigre, épices (thym, curry, cannelle, vanille, paprika...).
- tous les produits diététiques spéciaux pour régime hypoprotidique.

Tous ces produits servent essentiellement à compléter la ration calorique et satisfaire l'appétit de l'enfant. Ils peuvent être utilisés librement. Cependant, ce sont surtout des produits sucrés et gras. Leur abus peut être à l'origine d'une surcharge pondérale, assez souvent

observée. Il faudra donc veiller à ce qu'ils soient utilisés sans trop d'excès. (Peyne E et al., 2005)

2.1.3. Aliments contrôlés

Ce sont les aliments que le patient doit consommer en quantités déterminées. Les quantités sont adaptées par tâtonnement en fonction de l'index biologique (phénylalaninémie) permettant de déterminer la tolérance du patient.

Ces aliments sont représentés d'une part, par les poudres et mélanges (acides aminés, minéraux, vitaminiques...) dont les quantités sont calculées en fonction des besoins du sujet, et d'autre part, par les aliments qui apportent la quantité journalière indispensable de PHE : le lait de vache et les laits infantiles, les légumes, les fruits frais ou en sirop, les compotes. Ces aliments doivent impérativement être consommés selon la prescription médicale. (François L. et al., 2000)

Aliments interdits	Aliments autorisés à volonté	Aliments contrôlés
<ul style="list-style-type: none"> - Produits laitiers - Viandes- poissons-œufs - Charcuteries - Céréales et dérivés, farine de blé, pains, viennoiseries, biscottes, pâtes, riz... - Légumes secs - Fruits secs et oléagineux - Boissons et produits sucrés avec aspartame - Bonbons avec lait et gélatine 	<ul style="list-style-type: none"> - Beurre - Margarines - Huiles - Maizena[®], tapioca - Sucre - Confitures - Miel - Jus de fruits, soda sans aspartame - Bonbons (sucre cuit), pâtes de fruits - Glaces à l'eau - Condiments - Produits hypoprotidiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Lait de vache et laits infantiles - Farines infantiles - Légumes - Fruits frais, compotes - Substituts protéiques

Tableau III: Les principales catégories d'aliments utilisées dans le régime des patients PCU. (François L. et al., 2000)

2.2. Substituts protéiques

Les substituts protéiques sont des aliments artificiels, plus ou moins complets, commercialisés sous forme de poudres similaires aux laits secs, qui doivent être utilisés à une dilution donnée sous forme de biberon chez le nourrisson puis sous forme de préparation plus ou moins épaisse chez les enfants.

L'utilisation de ces substituts protéiques est indispensable car ils apportent les acides aminés assurant à l'enfant phénylcétonurique l'apport azoté obligatoire à sa croissance. Leur teneur et l'équilibre en acides aminés, leur taux plus ou moins élevé en PHE, leur composition en lipides et en glucides et leur valeur énergétique, leur teneur en vitamines et minéraux donnent, à chacun de ces substituts, des conditions d'utilisation spécifiques.

2.2.1. Hydrolysats de protéines

Les hydrolysats de protéines naturelles, dont la PHE était extraite partiellement par passage sur charbon ou totalement par traitement sur une résine échangeuse d'ions, sont aujourd'hui abandonnés. (E. Peyne et al., 2006)

2.2.2. Mélanges d'acides aminés

Ces produits sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) régis en France par l'arrêté du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Ils permettent de couvrir les besoins en azote et en protéines sans augmenter l'apport de PHE fourni par les aliments naturels.

Ils sont diversement associés à des glucides, lipides, vitamines, minéraux et oligoéléments. Leur prescription demande une connaissance parfaite de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en quatre prises au moment des repas (jamais en moins de deux fois). (HAS, 2010)

Ce sont des produits qui ont évolué tant en terme de goût que de texture, offrant ainsi des choix plus vaste facilitant l'adhésion au régime notamment des plus petits.

Nous allons étudier les différentes gammes proposées par les laboratoires en fonction de l'âge du malade et comparer leurs analyses nutritionnelles.

2.2.2.1. De la naissance à un an

Il existe trois produits actuellement sur le marché :

- PKU Anamix infant[®] (laboratoire SHS),
- PKU 1 mix[®] (laboratoire Milupa),
- Phenyl Free 1[®] (laboratoire Mead Johnson).

Ce sont des préparations diététiques de substitution du lait. La quantité journalière de substitut doit être répartie en plusieurs portions, mélangées avec le volume nécessaire de lait maternel ou de lait pour nourrissons. Elle calculée en fonction de la quantité de PHE tolérée.

A cet âge, le lait maternel ou le lait pour nourrissons constituent les seules sources de PHE pour l'enfant. Cependant si l'enfant n'est pas rassasié par le lait, des substituts protéiques peuvent être utilisés mais ils doivent être uniquement reconstitués avec de l'eau pour ne pas apporter de PHE supplémentaire. (Ahring K. et al, 2009)

L'allaitement maternel peut évidemment être prolongé bien au-delà de l'âge de un an.

Nous allons étudier leurs compositions à l'aide de tableaux (Tableau IV) : (<http://nutrition.nutricia.com/pku>, <http://www.milupa-metabolics.com>, <http://www.mjn.com>)

Tableau IV : Composition des substituts protéiques pour le jeune enfant de zéro à un an.

1 kilo Joules (kJ) = 1000 Joules (J) ; 1 J = 4,18 calories (cal) ; 1 kJ = 4,18 kilo calories (kcal).

Laboratoires	SHS (Danone Nutricia)	Milupa	Mead Johnson Nutritional
Pour 100 g	PKU Anamix infant[®]	PKU 1 mix[®]	Phenyl free 1[®]
Forme	Poudre (400 g avec mesurette de g)	Poudre (450 g)	Poudre (1 kg)

Laboratoires	SHS (Danone Nutricia)	Milupa	Mead Johnson Nutritionals
Pour 100 g	PKU Anamix infant[®]	PKU 1 mix[®]	Phenyl free 1[®]
kJ	1915	2150	2091
kcal	457	514	500
Acides aminés (g)	15,5	12,1	17,9
Phénylalanine (g)	0	0	0
Tyrosine (g)	1,44	0,92	1,6
Equivalent protidique (g)	13,1	10,1	16,2
Lipides totaux g	23	27,6	26
<i>dont AG polyinsaturés (g)</i>	4,8	4,7	–
<i>Vitamines</i>			
Vitamine D3 (µg)	8,7	7	9,5
Vitamine A (µg)	392	450	456
Vitamine E (mg)	4,6	4	10
Vitamine B12 (µg)	1,25	1	2
Vitamine B6 (mg)	0,52	0,4	1
Acide folique (µg)	55	31	100
<i>Minéraux et oligo-éléments</i>			
Fer (mg)	8,1	6,8	9,6
Calcium (mg)	410	480	660
Zinc (mg)	5,7	4,1	8,6
Sélénium (µg)	15	11,5	14,1

Ces trois produits sont très proches au niveau de leur formulation, le choix du substitut se porte principalement sur l'appréciation du goût du nourrisson.

2.2.2.2. De un an à huit ans

Plusieurs produits pour les enfants à partir de un an sont disponibles, qui se différencient par leur composition (teneur en glucides, lipides, tyrosine, minéraux, oligoéléments et vitamines), leur présentation (sachets ou boîtes de poudre) et leur goût. (Tableau V)

Voici les différents produits actuellement disponibles : (HAS, 2010)

- PKU 2 mix (laboratoire Milupa Nutricia), 500 g boîte.
- PKU 2 prima (laboratoire Milupa Nutricia), 500 g boîte.
- XP Maxamaid non aromatisé (laboratoire SHS), 500 g boîte.
- XP Maxamaid orange (laboratoire SHS), 500 g boîte.
- Anamix ananas-vanille (laboratoire SHS), 30 sachets de 29 g.
- Anamix chocolat (laboratoire SHS), 30 sachets de 29 g.
- Anamix non aromatisé (laboratoire SHS), 30 sachets de 29 g.
- Phenyl-free 2 (laboratoire Mead Johnson), 450 g boîte.
- PKU gel neutre (laboratoire Vitaflo), 30 sachets de 20 g.
- Phénylade fraise (laboratoire Taranis), 454 g boîte.
- Phénylade vanille (laboratoire Taranis), 454 g boîte.

Tableau V : Composition des substituts protéiques pour les enfants de 1 à 8 ans.

1 kilo Joules (kJ) = 1000 Joules (J) ; 1 J = 4,18 calories (cal) ; 1 kJ = 4,18 kilo calories (kcal).

Pour 100 g	PKU 2 mix [®]	PKU 2 prima [®]	MaxamaidXP [®]	Anamix [®]	Phenyl free 2 [®]	PKU gel neutre [®]	Phénylade [®]
Laboratoires	Milupa (de 1 à 4 ans)	Milupa	SHS	SHS (de 1 à 10)	Mead Johnson	Vitaflo	Taranis
kJ	1881	1189	1311	1571	1708	1428	1708
Kcal	448	280	309	374	410	342	410

Pour 100 g	PKU 2 mix[®]	PKU 2 prima[®]	MaxamaidXP[®]	Anamix[®]	Phenyl free 2[®]	PKU gel neutre[®]	Phénylade[®]
Laboratoires	Milupa (de 1 à 4 ans)	Milupa	SHS	SHS (de 1 à 10)	Mead Johnson	Vitaflo	Taranis
<i>Acides aminés (g)</i>	32,4	72	30	35	24	10	30
Phénylalanine (g)	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosine (g)	1,78	4	2,7	3,14	2,2	4,63	2,31
<i>Équivalent protéique (g)</i>	27	60	25	29	22	42	25
<i>Glucides (g)</i>	42,5	10	51	34	60	27	45
<i>Lipides totaux (g)</i>	18,9	0	0,5	13,5	8,6	0,1	14
Vitamine A (µg)	540	1200	525	570	430	600	550
Vitamine D3 (µg)	8	18	12	14	7,25	12	10
Vitamine E (mg)	11	21	4,35	9	9,8	9	15
Vitamine B6 (mg)	1,2	2,7	1,4	1,26	0,98	1,1	1,4
Vitamine B12 (µg)	1,6	3,6	3,9	1,3	2,4	2	2
Acide folique (µg)	130	288	240	650	350	130	200
Fer (mg)	13,5	30	12	14	12,2	10,5	12
Calcium (mg)	1035	2300	810	580	730	1085	850
Zinc (mg)	13	30	13	10	12,2	10,5	12
Magnésium (mg)	–	–	200	165	163	167	225
Sélénium (µg)	23	50	–	–	–	30	30

Gamme Milupa :

PKU 2 mix[®] est un mélange d'acides aminés de la série L, de glucides issus de la dextrine-maltose, de lipides végétaux avec un rapport acide linoléique/acide linoléique de 10/1, de minéraux et d'oligoéléments. C'est une alternative à part entière au lait de vache, il apporte les mêmes macronutriments avec une teneur en tyrosine adaptée. Jusqu'à l'âge de quatre ans, PKU 2 mix[®] couvre 60 à 80 % des besoins en protéines. Les autres 20 à 40 % peuvent être couverts par le mélange d'acides aminés PKU 2 prima[®] qui est un produit plus riche en acide aminés. Toutes sortes de sirops de fruits peuvent être ajoutées à ces produits pour les adapter au goût de l'enfant. (<http://www.milupa-metabolics.com>)

Gamme SHS :

Maxamaid XP[®], destiné aux enfants d'un à huit ans, est enrichi en tyrosine à raison de 110 mg/g d'équivalent protéique, ce qui permet de normaliser le taux plasmatique de tyrosine. Ce produit peut être aromatisé (orange, ananas, cassis et tomate) de façon à éviter la monotonie du régime.

Anamix[®], de par sa composition en acides gras polyinsaturés spécialement étudiée, concourt à optimiser l'équilibre lipidique du régime des enfants phénylcétonuriques. Il apporte une proportion équilibrée d'acide linoléique-acide α -linoléique, permettant ainsi une synthèse optimisée des acides gras polyinsaturés à longues chaînes, en particulier de DHA. (<http://www.shsna.com>)

Gamme Mead Johnson :

Phenyl free 2[®] apporte des AGPI ω 3 et ω 6 d'huile de soja. Il est non aromatisé de telle sorte que des parfums peuvent être ajoutés selon les goûts de chacun. (<http://www.mjn.com>)

Gamme Vitaflo :

PKU gel[®] est conditionné sous forme de petits sticks de 20 g ce qui permet de les transporter facilement. Ils peuvent être reconstitués sous forme d'entremets ou de boissons, en fonction du volume d'eau ajouté. Différentes aromatisations sont possibles (cinq parfums proposés: orange, citron, cassis, framboise et fruits tropicaux).

Gamme Taranis :

Phénylade[®], est un mélange d'acides aminés sélectionnés pour leur neutralité de goût et la présence d'huile de noix de coco et de sucre de canne adoucit considérablement le mélange. (<http://www.taranis-nutrition.com>)

Ces gammes proposent différentes alternatives en terme de goût et de texture. Le choix de la prescription dépend des besoins spécifiques de chaque enfant.

2.2.2.3. De 8 ans jusqu'à l'âge adulte

Plusieurs gammes sont disponibles pour les malades à partir de l'âge de huit ans et jusqu'à l'âge adulte. (HAS, 2010)

- PKU Express neutre, 30 sachets de 25g (laboratoire Vitaflo)
- XP Maxamum non aromatisé, 500 g boîte (laboratoire SHS)
- XP Maxamum orange, 500 g boîte (laboratoire SHS)
- Add-ins complet, 60 sachets de 18.2g (laboratoire SHS)
- Phénylade 40 neutre, 20 sachets de 25g (laboratoire Taranis)
- Easiphen fruits des bois, 18 flacons de 250 ml (laboratoire SHS)
- PKU 2 Activa tomate, 10 sachets de 45g (laboratoire Milupa Nutricia)
- PKU 2 Secunda, 500 g boîte (laboratoire Milupa Nutricia)
- Phlexy-10 agrumes, 30 sachets de 20g (laboratoire SHS)
- Phlexy-10 fruits tropicaux, 30 sachets de 20g (laboratoire SHS)
- Phlexy-10 pomme-cassis, 30 sachets de 20g (laboratoire SHS)

Les trois produits Phlexy-10 doivent être obligatoirement complétés avec un mélange de vitamines et minéraux.

Tableaux VI : Composition des substituts protéiques pour les enfants de 8 ans jusqu'à l'âge adulte.

1 kilo Joules (kJ) = 1000 Joules (J) ; 1 J = 4,18 calories (cal) ; 1 kJ = 4,18 kilo calories (kcal).

Pour 100 g	PKU express neutre®	Maxamum XP®	Add-Ins complet®	Phenylade 40®
	Vitaflo	SHS	SHS	Taranis
KJ	1260	1244	1971	1414
Kcal	302	297	472	338
<i>Acides aminés (g)</i>	72	47	61	48
Phénylalanine (g)	0	0	0	0
Tyrosine (g)	6,59	4,2	-	3,74
<i>Équivalent protéique (g)</i>	60	39	55	48
<i>Glucides (g)</i>	4	3,1	-	40
<i>Lipides totaux (g)</i>	0,1	0,5	28	2
Vitamine A (µg)	1008	710	-	705
Vitamine D3 (µg)	13	7,8	-	11,1
Vitamine E (mg)	15,5	7,1	-	11,57
Vitamine B6 (mg)	2,9	2,1	-	1,76
Vitamine B12 (µg)	4,7	3,6	-	2,24
Acide folique (µg)	400	500	-	240
Fer (mg)	21,6	23,5	-	13,88
Calcium (mg)	1116	670	-	848
Zinc (mg)	21,6	13,6	-	12,8

Pour 100 g	PKU express neutre®	Maxamum XP®	Add-Ins complet®	Phenylade 40®
	Vitaflo	SHS	SHS	Taranis
Magnésium (mg)	415	285	-	1,04
Sélénium (µg)	86	50	-	36,8

Pour 100 g	Easiphen® (pour 100ml)	PKU 2 activa®	PKU 2 secunda®	Plexy-10®
	SHS	Milupa Nutricia	Milupa nutricia	SHS
KJ	275	1654	1306	1442
Kcal	65	391	307	345
<i>Acides aminés (g)</i>	8	33,6	84	50
Phénylalanine (g)	0	0,018	0	
Tyrosine (g)	0,81	1,9	4,7	4,8
<i>Équivalent protéique (g)</i>	6,7	28	70	41,6
<i>Glucides (g)</i>	5,1	52,1	6,8	44
<i>Lipides totaux (g)</i>	2	7,9	0	0
Vitamine A (µg)	121	430	1070	–
Vitamine D3 (µg)	1,3	4,3	11	–
Vitamine E (mg)	0,88	5,8	15	–
Vitamine B6 (mg)	0,35	0,96	2,5	–
Vitamine B12 (µg)	0,65	1,4	3,5	–

Pour 100 g	Easiphen® (pour 100ml)	PKU 2 activa®	PKU 2 secunda®	Plexy-10®
	SHS	Milupa Nutricia	Milupa nutricia	SHS
Acide folique (µg)	85	118	294	–
Fer (mg)	4	7,9	20	–
Calcium (mg)	160	672	1680	–
Zinc (mg)	2,3	7,6	20	–
Magnésium (mg)	48,5	140	2,8	–
Sélénium (µg)	8,5	24	60	–

Les mélanges d'acides aminés sont communément les substituts de choix, faciles à préparer et assurant un apport approprié en vitamines et minéraux. Ils sont cependant très caloriques et nécessitent l'absorption d'un grand volume d'eau. L'apport calorique risque de contribuer à une prise de poids excessive parfois rencontrée chez les patients plus âgés tandis que le volume absorbé risque de diminuer l'appétit de l'enfant. Les patients se plaignent également du goût et de la monotonie du régime avec de tels produits.

Certains mélanges d'acides aminés utilisés dans le régime ne contiennent pas ou peu d'acides gras polyinsaturés ou de minéraux ou encore de micronutriments. C'est pourquoi des produits de complémentation pour l'alimentation des patients phénylcétonuriques sont proposés tels que : Phlexy-VITS® (laboratoire SHS), source de vitamines, minéraux et oligoéléments, en complément de la gamme Phlexy-10®. Ce sont des sachets que l'on dilue et qui sont proposés aux enfants à partir de onze ans. (Peyne E. et al, 2006)

2.3. Les produits hypoprotidiques

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur

en protéines d'un aliment normal de même catégorie. Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins caloriques. Ils ne contiennent que peu ou pas de micronutriments. Leur prescription demande une connaissance parfaite de leur composition.

Présentés sous forme d'aliments courants tels que lait, fromages, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, substitut d'oeufs, chocolat, boissons et barres énergétiques,...ils permettent de normaliser les repas et contribuent à rompre la monotonie du régime. Ils concourent à améliorer la qualité et la variété de ce régime alimentaire très restrictif. Leur utilisation ingénieuse conduit à confectionner de multiples recettes qui permettent de diversifier le régime de l'enfant, d'éviter le dégoût d'un régime trop rigide et de faciliter l'acceptation des interdits. (Peyne E. et al., 2006)

3. La conversion alimentaire : le système des parts pondérales

À partir de six mois, l'alimentation de l'enfant doit se diversifier par l'introduction progressive de fruits et de légumes dans la ration alimentaire. Cette étape n'est pas sans difficultés pour l'élaboration du régime de l'enfant phénylcétonurique. C'est pourquoi un système simple de conversion alimentaire a été élaboré afin de faciliter la préparation de menus adaptés et variés.

Le système des parts pondérales ou le système des équivalents, repose sur le choix d'une unité arbitraire de PHE ou « part » dont la valeur doit être suffisamment faible pour que la quantité journalière tolérée par l'enfant en soit un multiple facile à utiliser: c'est la valeur unitaire de 20 mg qui a été retenue par la plupart des auteurs. Sur cette base, des listes d'aliments sont établies indiquant la quantité en grammes de chaque aliment apportant 20 mg de PHE. (SFEIM, société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme, 2009) (Tableau VII)

Liste des parts de PHE, une part équivaut à 20mg :

FRUITS AU SIROP	Quantité à peser pour une part (mg)
Litchis au sirop	40
Pamplemousses au sirop	60
Abricot au sirop	75
Myrtilles au sirop	85
Framboises au sirop	90
Cerises au sirop	95
Airelles au sirop	115
Fraises au sirop	125
Mandarines au sirop	135
Pêches au sirop	145
Raisins au sirop	195
Ananas au sirop	220
Figues au sirop	220
Prunes au sirop	665
Poires au sirop	1000

FRUITS FRAIS	Quantité à peser pour une part (mg)
Fruits de la passion Pomme cannelle	30
Abricot Figue Banane	40
Cassis Groseilles Kiwi	45
Mûre	50
Framboise Pamplemousse	55
Litchi	60
Goyave Orange	65
Cerise Melon Myrtille	85
Mirabelle	90
Ananas Citron	95
Fraise Pêche Raisin	100
Figue	110
Rhubarbe	120
Pastèque	135
Prune	145
Coing	165
Nectarine Poire	180
Mangue	200
Pomme	285
Papaye	400

CHAMPIGNONS	Quantité à peser pour une part (mg)
Cèpes Pleurotes	20
Bolet orange Girolle	30
Oronge	165

Légumes naturels	Quantité à peser Pour une part (mg)
Ail Avocat Chou vert Petits pois	10
Artichaut Brocoli Epinards Maïs Oseille	15
Champignon de Paris Choux de Bruxelles Cœurs de palmier Pomme de terre	20
Châtaignes Pousses de soja Haricots verts (35 cuits)	25
Asperge Chou-fleur Salade	30
Haricots verts Poireau cru (65 cuit)	35
Betterave Céleri-rave Chou cuit (80 cru)	40
Courgette	45
Chou rave	50
Citrouille	60
Oignon Chou blanc	65
Poivron Tomate cuite	70
Céleri branche Radis	85
Endive	90
Carotte cuite	100
Concombre	105
Cornichon	175

Tableau VII : Les parts pondérales des fruits et légumes, une part équivaut à 20g de PHE. (SFNEIM, 2009),

Dans ce système, le choix des aliments est capital. En effet la part représente un poids, donc un volume, et une valeur énergétique différente selon l'aliment choisi. Par exemple, une part correspond à 15 g de maïs ou 100 g de carottes cuites ou 180 g de poires. Si le choix se porte sur des parts de petit volume, l'appétit de l'enfant risque de ne pas être satisfait et l'apport calorique insuffisant. Si au contraire, on choisit des parts de gros volume, l'enfant ne peut absorber la totalité du régime ce qui peut être à l'origine d'un déficit en PHE. Pour éviter ce problème, une juste proportion entre les différents groupes d'aliments (féculents, légumes, graisses, fruits et desserts) doit être respectée.

Ce système permet aux parents de réaliser quotidiennement des menus variés et adaptés aux besoins de l'enfant. Il laisse une grande liberté à la famille pour l'élaboration des menus et permet d'instaurer progressivement la diversification alimentaire. Au départ, le nombre de parts autorisées est apporté exclusivement par le lait, puis sont introduites par équivalence des parts de farines, de fruits et de légumes. Chez l'enfant plus grand, ce système évite l'utilisation de menus types qui exposent aux erreurs répétitives et à l'anorexie par le biais d'une monotonie excessive des menus. Il permet une bonne précision dans le calcul de l'apport en PHE.

Son inconvénient majeur est qu'il oblige à des pesées permanentes et impose aux parents de connaître exactement la quantité de PHE contenue dans les aliments. Lors des achats des produits de consommation courants, les parents doivent être très vigilants à la teneur en protéines des produits et à la présence d'édulcorants de type aspartam largement utilisé dans les produits allégés. (Peyne E et al., 2005)

Il existe d'autres systèmes de conversion, utilisés principalement à l'étranger, comme le système des « libres parts » et le système du « libre échange ». En France, c'est le système des parts pondérales qui est appliqué au régime. (Peyne E et al., 2005)

4. Choix du régime

4.1. Chez le nourrisson

De la naissance jusqu'à l'âge de deux mois, l'alimentation est exclusivement lactée. Elle est fondée sur l'utilisation d'un substitut protéique et d'un lait premier âge ou du lait maternel pour la préparation des biberons. Le régime sera établi de façon différente selon que

l'on utilise un substitut protéique contenant de la PHE ou non. Si on utilise un substitut sans PHE, la ration de PHE est apportée uniquement par le lait premier âge ou le lait maternel.

Au départ la quantité de lait premier âge ou de lait maternel utilisé apporte en moyenne 200 mg/j de PHE. Par la suite, cette quantité sera ajustée par tâtonnements successifs en fonction de la phénylalaninémie. En cas d'allaitement maternel, celui-ci est interrompu pendant la phase de réduction de l'HPA puis repris en donnant à l'enfant une tétée au sein alternée avec une prise de substitut sans PHE. En cas d'échec, on revient au protocole d'allaitement artificiel.

4.2. À partir du quatrième mois

On peut, comme habituellement chez le nourrisson, donner une bouillie préparée avec certaines farines pour bébé, pauvres en protides ou avec de la Maïzena[®]. Ces farines infantiles sont introduites en utilisant les tables d'équivalence. La quantité de PHE apportée par la farine est prise en compte et impose de réduire proportionnellement l'ajout de lait. On pourra également introduire petit à petit des jus de fruits, sources de vitamines, dont la teneur en PHE est négligeable (0,5 mg de PHE pour 100 ml de jus de fruit).

4.3. La diversification alimentaire après six mois

A cet âge, la diversification sera réalisée comme pour un enfant en bonne santé en introduisant petit à petit des aliments nouveaux. Les fruits et les légumes sont progressivement introduits, en utilisant tout d'abord les préparations homogénéisées du commerce, dont on connaît exactement la teneur en PHE, puis les légumes et les fruits naturels. Les quantités de ces aliments vont progressivement augmenter alors que les quantités de lait vont diminuer : cela permet de réduire le nombre de repas, d'initier les enfants à la cuillère et de finalement, aboutir à quatre repas. Les parents confectionneront des mélanges de légumes et utiliseront les tables d'équivalence du système de parts pondérales pour calculer la quantité de PHE apportée chaque jour.

La mise en place de la diversification alimentaire est une étape charnière, qui va nécessiter un suivi hebdomadaire de la PHE afin d'ajuster le régime. Le taux sanguin de référence dépend de la croissance de l'enfant, de la quantité et du type d'aliments introduits et des modifications dans la consommation du lait. La diététicienne joue un rôle important : c'est

elle qui explique le régime aux parents en leur proposant des exemples de menus établis en fonction de la tolérance en PHE de l'enfant. Les parents pourront à leur tour établir d'autres menus en modifiant les légumes et les fruits tout en tenant compte de la quantité de PHE qu'ils apportent. C'est à partir de ce moment que les parents prennent véritablement en main le traitement de leur enfant.

4.4. D'un à huit ans

Au fur et à mesure que l'enfant grandit, ses besoins augmentent. Les sources protéiques que sont les produits laitiers et les protéines d'origine animale sont substituées par les mélanges d'acides aminés. Les parents vont ainsi peser les aliments « contrôlés » mais ils vont aussi utiliser les mélanges d'acides aminés et les produits hypoprotéiques. L'apport en acides aminés est calculé en fonction de l'âge, du poids et de la dépense physique de l'enfant, tout en tenant compte de l'apport en protéines naturelles.

On recommande une consommation d'acides aminés supérieure aux apports nutritionnels conseillés (ANC) de l'enfant bien portant : au moins 3 g/kg par jour chez les enfants de moins de deux ans et de 2 g/kg par jour après deux ans. Dans la mesure du possible, le mélange d'acides aminés sera réparti en trois ou quatre prises quotidiennes en dehors des repas de façon à ne pas masquer le goût des aliments naturels et à stimuler l'appétit de l'enfant. De plus, il sera conseillé une répartition égale des parts de PHE au cours des quatre repas de la journée pour éviter les charges aiguës en PHE.

4.5. De huit à quatorze ans

Avec la croissance de l'enfant, les quantités de mélanges d'acides aminés prises quotidiennement augmentent et le type de mélange utilisé est adapté à l'âge.

4.6. Adolescents et jeunes adultes

Après 14 ans, il existe pour les adolescents qui continuent le régime des produits adaptés à leur besoin. Cela est particulièrement important pour les jeunes femmes qui souhaitent avoir un enfant. (Peyne E et al, 2005)

La conception d'un repas oblige donc à une certaine discipline. Les diététiciens ont une place centrale dans leur élaboration et la plupart des laboratoires spécialisés proposent des recettes adaptées. (L'annexe 2 est un exemple de repas réalisé à partir de produits commercialisés par ceux-ci.)

5. Difficultés posées par le régime

5.1. Prise en charge et modalités administratives

Le circuit de prise en charge des traitements destinés aux patients atteints de phénylcétonurie se déroule selon le schéma suivant :

- envoi par l'échelon local du service médical (ELSM) au secrétariat médical national de suivi, placé auprès de la CNAMTS, de la demande d'exonération du ticket modérateur et du protocole de soin établi par le médecin,
- validation par le comité d'experts du diagnostic et du schéma,
- retour du PDS validé à l'ELSM,
- transmission de l'accord de l'ELSM à la CPAM,
- notification de l'accord de prise en charge par la CPAM à l'assuré.

5.1.1. La prise en charge des produits sur avis du service médical

La CPAM de Paris est chargée, en tant que caisse pivot, d'assurer le règlement des factures des nutriments à l'AGEPS pour le compte de l'ensemble des caisses du régime général et pour les autres régimes d'assurance maladie obligatoire. Le montant des dépenses est ensuite réparti auprès des différentes caisses d'affiliation des assurés. (CNAMT, 2008)

5.1.2. Les produits concernés

Les traitements des maladies métaboliques héréditaires comportent différents produits de santé dont le statut en termes de remboursement varie.

- Les médicaments

Il s'agit :

- des médicaments remboursables dans l'indication maladie métabolique héréditaire (MMH), délivrés par les pharmacies d'officine ou par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé dans le cadre de la rétrocession et donc remboursés selon les règles du droit commun,

- des médicaments disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le traitement des MMH délivrés par les pharmacies hospitalières dans le cadre de rétrocession et pris en charge à ce titre,

- des médicaments remboursables pour une autre indication que les MMH ou non remboursables (ex : vitamine) délivrés en officine ou à l'hôpital et remboursés de façon dérogatoire,

- des préparations hospitalières fabriquées par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et par l'AGEPS.

- Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS)

Ils sont délivrés, par des officines de ville, des pharmacies hospitalières et notamment l'AGEPS via son service approvisionnement et distribution (SAD). Tout ADDFMS prescrit aux patients atteints de PCU est dispensé exclusivement par l'AGEPS.

5.1.3. La facturation des ADDFMS

Les factures des produits émanant exclusivement de l'AGEPS seront désormais adressées par l'AGEPS directement à chaque organisme de prise en charge, selon l'affiliation de l'assuré. Ces factures seront remboursées sur la base des prix unitaires de l'AGEPS majorés d'une marge de rétrocession de 15%.

5.1.4. Dérogation à la règle de la délivrance du traitement pour une durée d'un mois

Afin de faciliter la dispensation des produits et le traitement des patients, une dérogation aux dispositions de l'article R. 5123-2 du code de la santé publique a été accordée

afin de permettre à l'AGEPS de délivrer et de facturer des conditionnements de nutriments pour une période de trois mois. Dans l'intérêt des patients, cette dérogation est maintenue. (CNAMT, 2008)

5.1.5. Frais de port ou de transport

Compte tenu du monopole de l'AGEPS, celle-ci assure l'acheminement sur tout le territoire. Les colis de nutriments sont donc régulièrement adressés par l'AGEPS aux patients.

Les caisses doivent prendre en charge les frais de port ou de transport (certains colis pouvant atteindre le poids de 150 kg) et ce, quel que soit le lieu de livraison des nutriments (domicile, officine, lieu de travail...).

La prise en charge des frais correspondants doit continuer de s'effectuer sur la base de la facturation établie par l'AGEPS, sans qu'il soit requis de justification au regard des frais postaux ou des éléments de prix du marché de transport. (CNAMT, 2008)

5.2. Durée du régime

En ce qui concerne la durée du régime, la question cruciale est de savoir s'il est possible d'arrêter le régime, et si oui, à quel moment? La décision concernant l'arrêt du régime ou son allègement doit être prise en considérant les performances et le comportement de chaque individu selon la situation scolaire, familiale ainsi que les données clinico-biologiques. (Ahring K. et al, 2009)

Il peut y avoir un relâchement du régime après l'âge de 10 ans. Le QI des enfants traités tôt (jusqu'à 10 ans) ont ensuite un QI stable jusqu'à l'âge adulte. En pratique, les recommandations sont de proposer aux enfants de plus de dix ans et à leurs parents un relâchement du régime, s'ils le souhaitent. (Feuillet F., 2006)

Quelle que soit la décision du patient ou de sa famille (arrêt ou maintien du régime), l'équipe médicale essaie dans la mesure du possible de poursuivre le suivi médical de tous les patients. Cette attitude est renforcée par le risque maintenant bien connu, pour les femmes phénylcétonuriques non traitées, de mettre au monde des enfants atteints d'embryopathies sévères. Or, il est très difficile, pour la jeune femme phénylcétonurique qui souhaite avoir un enfant, de reprendre un régime strict qu'elle a complètement abandonné au sortir de la petite enfance. (Peyne E et al, 2005)

5.3. Facteurs influençant la compliance au régime

5.3.1. La prise des substituts protéiques

Le succès du traitement diététique de la PCU repose en grande partie sur la substitution protéique. Hors, la compliance des patients vis-à-vis de la prise de ces produits n'est pas toujours optimale. Le moment de leurs prises, leurs formes et leurs goûts influent sur leurs bonnes utilisations.

5.3.1.1. Moment de la prise

Malgré les recommandations en vigueur, certains patients consomment leur substitut protéique en une ou deux prises par jour. Cela provoque des changements rapides des taux de PHE, une augmentation du catabolisme ainsi que des pertes azotées urinaires accrues. Cette attitude peut également être responsable de certains symptômes gastro-intestinaux tels que vomissements et diarrhées rapportés chez les jeunes enfants. (Peyne E et al, 2005)

5.3.1.2. Forme galénique et goût

La diversification des formes des produits permet de limiter la monotonie du régime. Malgré tous les efforts d'amélioration réalisés, les produits de régime n'ont pas le même goût que les produits classiques à cause de la nature même de leur composition. Pour palier à cela, un large choix de livres de recettes adaptées est mis à disposition des patients phénylcétonuriques indiquant la manière de confectionner des plats avec les aliments adaptés au régime (cf annexe 2).

Il faut également garder en mémoire que les enfants phénylcétonuriques habitués à des produits spéciaux ne développent pas le sens du goût comme un individu sain.

5.3.2. L'impact social du régime

La nourriture et les repas, d'une manière générale, sont des éléments essentiels du quotidien, de la vie familiale et sociale. Les repas familiaux doivent être construits de manière à réduire aux maximums les frustrations de l'enfant en essayant d'homogénéiser les menus pour toute la famille. L'utilisation des produits hypoprotéiques, qui se rapprochent des

produits classiques est une bonne alternative. Par exemple, l'unité d'un plat peut être les pâtes, avec utilisation de pâtes hypoprotéiques pour l'enfant.

Les repas scolaires engendrent aussi des difficultés : les enfants PCU sont parfois tentés par des aliments interdits, étant contraints de s'alimenter avec des paniers repas préparés par la famille. Par la suite, les adolescents sont confrontés aux soucis des repas à l'extérieur entre amis. Toutes ces contraintes peuvent conduire à un contrôle insuffisant du régime : ainsi la compliance au régime alimentaire nécessite une forte volonté et une discipline constante face à la pression sociale. (Peyne E, et al., 2006)

6. Conclusion

La mise en place du régime et son bon déroulement nécessite une prise en charge pluridisciplinaire entre les médecins référents de la PCU, les diététiciens, les pédiatres et les psychologues autour du patient. Ce régime est à la fois complexe, invalidant et doit être extrêmement bien suivi dans l'intérêt des malades.

Au jour d'aujourd'hui, il reste l'unique moyen de contrôler les taux de PHE malgré la mise sur le marché du chlorhydrate de saproptérine et la publication de nouvelles études portant sur des traitements novateurs que nous allons étudier par la suite.

XI. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Ces dernières années ont été florissantes pour la recherche dans le cadre des HPA et plus particulièrement de la PCU. Un nouveau médicament a ainsi vu le jour ainsi qu'une nouvelle thérapie utilisant les acides aminés neutres (AAN). De nouveaux traitements sont également à l'étude et laisse présager de l'espoir dans le combat contre cette pathologie.

1. Le dichlorhydrate de saproptérine

Depuis 2009, le dichlorhydrate de saproptérine, commercialisé sous le nom de Kuvan[®] en Europe et sous le nom de Biopten[®] aux Etats-Unis, a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché pour la PCU et l'HPA ayant pour origine un déficit en BH4.

Ce médicament orphelin est un formidable espoir pour les patients mais il ne se substitue pas au régime, il le complète. La population cible de Kuvan[®] serait de l'ordre de 230 patients. (HAS, 2010)

Nous allons étudier ce médicament en nous basant sur les études réalisées par la commission de transparence de la HAS.

1.1. Forme

Le Kuvan[®] se présente sous la forme de comprimés pour solution buvable dosés à 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine.

Rappelons que la saproptérine, ou tétrahydrobioptérine (BH4), est une molécule synthétisée par l'organisme. La tétrahydrobioptérine, est le cofacteur de l'hydroxylase des acides aminés aromatiques dont fait partie la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la PHE en tyrosine.

Le dichlorhydrate de saproptérine est une formulation synthétique de la saproptérine pouvant se substituer à la molécule endogène.

Son nom chimique est le (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tétrahydro-4(1H)-ptéridone, dichlorhydrate, sa formule est le $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$, (figure X) et son poids moléculaire est de 314,17 g/mol. (Merk Serono, 2009)

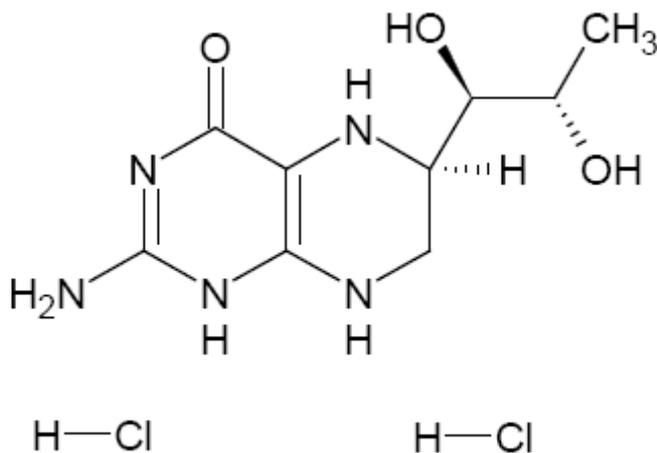


Figure X : Structure moléculaire du Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) (Logiciel chemSketch®)

Il existe sous deux présentations :

- flacon de 30 comprimés (CIP : 390 462-4)
- flacon de 120 comprimés (CIP : 390 463-0)

Il est commercialisé par les laboratoires MERCK SERONO®. Il est classé dans la liste I et est soumis à une prescription hospitalière. C'est un médicament orphelin.

1.2. Composition

Les comprimés sont composés de 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (soit en saproptérine : 77 mg par comprimé). Les excipients sont le mannitol (E 421), le phosphate de calcium hydrogène anhydre, le crospovidone type A, l'acide ascorbique (E 300), le sodium stéaryl fumarate et le riboflavine (E 101).

1.3. Indications

Kuvan® est indiqué dans le traitement de l'HPA chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus de 4 ans atteints de PCU ou d'un déficit en BH4 qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

1.4. Mécanisme d'action

Le Kuvan® favorise le processus d'hydroxylation de la PHE en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase. Bien que les mécanismes précis de ce processus ne soit pas encore totalement élucidé, des hypothèses suggèrent que l'augmentation de la concentration disponible en BH4 pourrait avoir les effets suivants chez les patients atteints de PCU répondeurs à la BH4 :

- Augmenter l'expression protéique de la PAH par interaction avec le gène de la PAH.
- Contribuer au bon repliement de la PAH, la BH4 pouvant agir comme une protéine chaperonne.
- Augmenter la probabilité de fixation de la BH4 à un site anormal sur la PAH.

Il est une source de BH4, permettant ainsi le fonctionnement de la PAH et la réduction de l'HPA chez les patients ayant un déficit en BH4. Il peut ainsi corriger partiellement les déficits en certains neurotransmetteurs, dont la synthèse dépend aussi de la présence de BH4. (Merk Serono, 2009)

1.5. Posologie

Il doit être administré lors d'un repas, en une seule prise quotidienne, à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg ce qui correspond à 4 comprimés. Une dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

- PCU

La dose initiale chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin. (Tableau VIII)

- Déficit en BH4

La dose initiale chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à 20 mg/kg/jour. Il peut être nécessaire de diviser la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises, réparties sur la journée, afin d'optimiser l'effet thérapeutique.

Le traitement peut diminuer les taux sanguins de PHE au-delà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir les taux sanguins de PHE dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine pourra être nécessaire. (EMEA, 2010)

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés (pour une posologie de 10 mg/kg)	Nombre de comprimés (pour une posologie de 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Tableau VIII : Calcul de la dose de Kuvan[®] par rapport au poids.

1.6. Détermination de la réponse

La réponse au traitement est déterminée par la diminution du taux sanguin de PHE. La phénylalaninémie doit être contrôlée avant le début du traitement et après une semaine de traitement à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins

de PHE est observée, la dose peut alors être augmentée hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de PHE sur une période d'un mois. Les apports alimentaires en PHE doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction d'au moins 30% des taux sanguins de PHE. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs et ne doivent pas recevoir de traitement.

Lorsque la réponse a été établie, la posologie peut être ajustée sur l'intervalle de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement. (HAS, 2009)

1.7. Mode d'administration

Les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse d'eau et doit être agité jusqu'à dissolution. La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Les comprimés peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La solution doit être prise dans les 15 à 20 minutes. (Chocarne P. et al. 2010)

1.8. Contre-indications

Le Kuvan[®] est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

1.9. Groupes particuliers de patients

Le Kuvan[®] n'a pas été spécifiquement étudié chez les enfants de moins de 4 ans. Sa sécurité et son efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez ce type de patients.

1.10. Interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (comme le méthotrexate ou le triméthoprime) n'ait pas été étudiée, de tels médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la BH4.

La BH4 est un cofacteur de l'oxyde nitrique synthétase. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Kuvan[®] et de tous les agents induisant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie locale, car cela peut affecter le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs de NO classiques (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez des patients recevant un traitement par lévodopa car une augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité est possible. (HAS, 2009)

1.11. Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'étant disponible concernant l'exposition à Kuvan[®] au cours de la grossesse, son utilisation ne sera envisagée que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine. Dans ce cas, les taux sanguins maternels en phénylalanine devront être strictement contrôlés avant et pendant la grossesse, sinon cela pourrait être néfaste pour la mère et le fœtus. Kuvan[®] ne devra pas être utilisé au cours de l'allaitement. (Chocarne P. et al. 2010)

1.12. Effets indésirables

Environ 35 % des 579 patients qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (5 à 20 mg/kg/jour) dans le cadre des essais cliniques ont présenté des réactions indésirables.

Les effets le plus fréquemment rapportés sont des maux de tête et une rhinorrhée.

Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ et $\leq 1/10$). (Tableau IX) (HAS, 2009)

Classe système/organe	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Maux de tête	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinorrhée	Douleur pharyngolaryngée Congestion nasale Toux
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Vomissement Douleur abdominale
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypophénylalaninémie

Tableau IX : les effets indésirables du Kuvan® (HAS, 2009)

1.13. Surdosage

Des maux de tête et des sensations de vertiges ont été rapportés après une administration de dichlorhydrate de saproptérine supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

1.14. Les études

1.16.1. Descriptif

Pour le traitement de patients atteints de PCU, il a fait l'objet de deux études principales qui l'ont comparé à un placebo. Tous les patients inclus dans les études avaient développé une réponse à un traitement initial de huit jours par Kuvan®, mais n'avaient pas pris le médicament pendant une période d'au moins une semaine avant le début des études.

La première étude incluait 89 patients âgés de huit ans ou plus, qui ne suivaient pas de régime alimentaire strict. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la réduction des taux sanguins de phénylalanine sur six semaines.

La seconde étude incluait 46 enfants âgés de quatre à 12 ans, qui suivaient un régime alimentaire. À partir de la troisième semaine de traitement, le régime a été ajusté toutes les deux semaines en fonction des taux sanguins de PHE. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification de la quantité de PHE que les enfants pouvaient consommer tout en maintenant les taux aux niveaux visés. L'étude a duré 10 semaines.

Pour le traitement de patients atteints de déficit en BH₄, la société a présenté les résultats de trois études ayant porté sur le dichlorhydrate de saproptérine, publiés dans la littérature scientifique. L'une de ces études incluait 16 patients traités pendant 15,5 mois en moyenne.

1.16.2. Résultats

Pour le traitement de la PCU, Kuvan[®] s'est avéré plus efficace que le placebo.

Dans la première étude, les taux sanguins de PHE étaient de 867 µmol/L environ au début de l'étude (les taux normaux sont de 60 µmol/L à peu près chez les personnes sans PCU). Après six semaines, les taux de PHE avaient baissé de 236 µmol/L chez les patients ayant pris Kuvan[®] et augmenté de 3 µmol/L chez les patients ayant pris le placebo.

Dans la seconde étude, les enfants qui prenaient Kuvan[®] pouvaient consommer en moyenne 17,5 mg de plus de phénylalanine par kilogramme de poids corporel après 10 semaines, contre 3,3 mg de plus chez les enfants prenant le placebo.

Dans les études ayant porté sur le déficit en BH₄, les patients présentaient une amélioration des taux sanguins de phénylalanine et d'autres marqueurs de la maladie, lorsqu'ils prenaient le dichlorhydrate de saproptérine. (EMEA, issu du résumé du rapport européen public d'évaluation.)

Le Kuvan[®] représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints d'HPA. Il s'agit du seul médicament actuellement indiqué dans le traitement de l'HPA qui peut permettre de diminuer le taux de PHE plasmatique d'un patient. Cependant, ce médicament n'est pas efficace chez tous les patients. De plus, dans la plupart des cas, il ne permet pas à lui seul une normalisation du taux de PHE plasmatique. Il permet un meilleur contrôle des taux de PHE plasmatique et une augmentation de l'apport alimentaire de PHE.

Le Kuvan[®] doit être utilisé en parallèle à un régime strict en PHE. Ce traitement médicamenteux pourrait améliorer l'observance thérapeutique car il permet d'augmenter la tolérance en PHE et donc l'élargissement du régime (en particulier chez l'adolescent) lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter et que l'impact psychologique du régime, assez contraignant au long cours, est important.

La prise en charge des patients doit être individuelle et tenir compte des avantages de la libéralisation du régime. Le suivi à long terme est très important car on ne connaît pas aujourd'hui le devenir après la quatrième décennie des patients qui auront été correctement traités durant l'enfance.

2. Les acides aminés neutres à longues chaînes

Les acides aminés neutres à longues chaînes (LNAA pour *large neutral amino acid*) comportent sept acides aminés : tyrosine, leucine, isoleucine, valine, tryptophane, méthionine et histidine. Ces acides aminés possèdent un transporteur commun avec la PHE, le LAT-1. Ils sont donc en compétition avec cette dernière pour le passage intestinal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

L'administration de LNAA permet ainsi de diminuer la quantité de PHE absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de PHE. Il existe deux produits commercialisés, actuellement non disponibles en France. (HAS, 2010)

3. Les futurs traitements

De nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur l'étude théorique de la biochimie et de la physiopathologie de la PCU sont étudiées à différents niveaux du corps humains : intestin, foie, barrière hémato-encéphalique (BHE), muscles. (Figure XI)

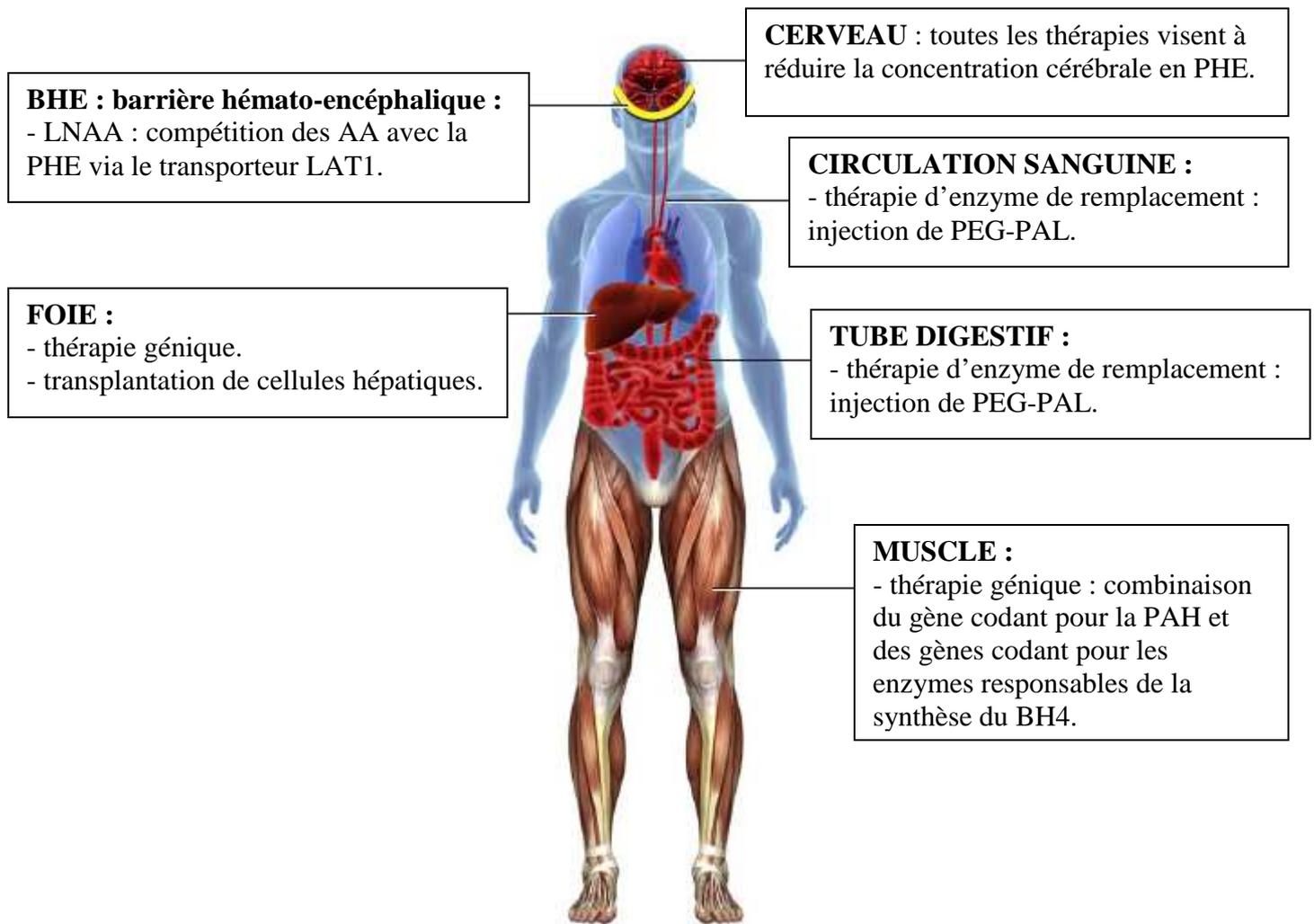


Figure XI : Représentation des futurs traitements et de leurs cibles d'action. (Van Spronsen et al., 2010)

3.1. Au niveau de l'intestin

- La PAL : phénylalanine amoniac lyase

La phénylalanine amoniac lyase (PAL), est un enzyme capable de métaboliser la L-PHE en un dérivé non toxique, l'acide trans-cinnamique et en ammoniac. L'ammoniac ainsi produit est facilement converti en urée par l'organisme. Cette enzyme est donc capable de diminuer significativement le taux de PHE circulant. (Wang L. et al., 2005)

Pour qu'elle soit active, la PAL nécessite d'être protégée du système immunitaire humain, en étant pégylée. La pégylation est un processus de fixation de chaînes de polymère

de polyéthylène glycol. Cette technique permet également une action plus longue dans le temps de l'enzyme. (Gamez A. et al., 2007)

Les études pré-cliniques sur le modèle murin à l'aide d'alimentation par gavage ou d'injections sous cutanée ou en intrapéritonéale de PAL, ont été prometteuses, montrant une diminution de la phénylalaninémie au niveau cérébrale et vasculaire. Le premier essai clinique du PEG-PAL (la PAL péglée), a été lancé en 2008 aux Etats-Unis.

Malgré un tel traitement enzymatique, la tyrosine demeure un AA indispensable et doit être apporté en supplément. (Van Spronsen F. et al., 2010)

3.2. Au niveau du foie

La partie essentielle du métabolisme de la PHE a lieu dans le foie. En effet, la PAH ainsi que les enzymes impliquées dans la régénération de la BH4 sont actifs au niveau des hépatocytes. C'est pourquoi de nombreuses recherches sont ciblées autour de cet organe. (Van Spronsen F. et al., 2010)

3.2.1. La thérapie génique

Après l'analyse du gène de la PAH, des protocoles expérimentaux en thérapie génique ont émergé. Les études récentes de Ledley et al. portant sur le modèle murin, ont été prometteuses et corrigeraient à terme l'HPA murine. Cette technique fait appel à l'administration d'un adénovirus recombiné comme vecteur de gènes sains, ce qui limiteraient les effets indésirables sur la réponse immune. (Van Spronsen F. et al., 2010)

3.2.2. La transplantation d'hépatocyte

La transplantation d'hépatocytes est une technique qui n'a jamais été tentée sur le modèle murin pour la PCU alors qu'elle a donné des résultats dans d'autres maladies métaboliques. Les cellules du donneur devront être compatibles avec celles du receveur. Les thérapies cellulaires utilisant des cellules souches indifférenciées peuvent éventuellement être une solution dans le traitement de la PCU.

3.3. Au niveau des cellules musculaires

Des études novatrices ont été menées Ding et al. sur les cellules musculaires de souris qui pourraient être une cible pour la thérapie génique. En effet, des chercheurs réfléchissent à ce défi technique considérant que les gènes musculaires ont l'avantage de faciliter l'administration de vecteurs thérapeutiques par rapport au foie. Cependant, il convient d'insérer dans les vecteurs, les gènes de la PAH et des différentes enzymes impliquées dans la synthèse et la régénération de son co-facteur, la BH4.

3.4. Au niveau cérébral

Si l'on étudie le fait que les effets délétères de la PCU sont presque entièrement limités au cerveau et que le cerveau est séparé du reste du corps par la BHE, on peut soutenir l'hypothèse selon laquelle la BHE est d'une importance centrale dans la pathogénie de la PCU. L'utilisation de LNAA, nous l'avons vu, entraîne une diminution importante de la concentration de PHE cérébrale.

Les études de Möller et al., Weglage et al. et Koch, ont conclu que le polymorphisme du gène codant pour le transporteur LAT-1, pourrait jouer un rôle majeur dans la détermination du risque de lésions cérébrales chez les patients atteints de PCU.

La liste des transporteurs d'AA connus ne cessant de croître, de nouvelles études sont nécessaires pour identifier les gènes qui ont le potentiel d'influer sur le niveau de PHE cérébral. (Van Spronsen J. et al. 2010)

Dans l'ensemble l'avenir du traitement de la PCU n'a jamais été aussi prometteur.

XII. LE SUIVI

Le suivi des malades a plusieurs objectifs : celui d'effectuer une surveillance du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel clinique et biologique ; de confirmer l'efficacité thérapeutique et d'adapter si besoin le traitement et enfin de vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique. Pour se faire, le suivi nécessite l'implication de nombreux professionnels de santé dont notamment les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés. (HAS, 2010)

1. Le suivi clinique

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance nutritionnelle tant clinique que biologique.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de l'éloignement géographique, de la qualité de l'équilibre biologique et de l'état d'inquiétude des parents : environ tous les mois la première année puis tous les trimestres jusqu'à l'âge de 10 ans, trois fois par an jusqu'à la fin des études puis une fois par an à l'âge adulte.

À chaque consultation l'examen clinique comprend notamment la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien et une évaluation du développement psychomoteur. Cette phase de surveillance est également essentielle pour la formation diététique de la famille. (Abadie V. et al., 2005)

Après 15 ans, la consultation annuelle permet une évaluation nutritionnelle chez des adolescents et jeunes adultes qui abandonnent facilement le mélange d'acides aminés dont ils ont besoin lorsque le régime reste hypoprotidique. Elle permet également de rappeler aux jeunes femmes les conseils en cas de désir de grossesse.

L'évolution à long terme des patients PCU n'est pas connue après l'âge de 40 ans. Un suivi annuel à l'âge adulte est important pour éviter les carences en tyrosine ou les déséquilibres nutritionnels. (HAS, 2010)

2. Le suivi para-clinique

2.1. Contrôle des taux sanguins de phénylalanine

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, tant pour le diagnostic que pour le suivi métabolique. Le dosage de la PHE est réalisé pour la surveillance métabolique sur carton de Guthrie (deux taches de sang sur un carton qui sera ensuite adressé par voie postale) par les méthodes utilisées pour le dépistage. Cette approche permet aux patients ou à leur famille de faire les prélèvements à domicile. Un appareil d'auto surveillance de la PHE serait en cours d'étude. On l'appelle déjà le « PHE TOUT ». Sa commercialisation rendrait plus simple les contrôles.

En pratique, les recommandations actuelles sont les suivantes : (HAS, 2010)

- 0 à 10 ans : régime strict pour maintenir les taux sanguins de PHE entre 2 à 5 mg/dL (120 à 300 $\mu\text{mol/L}$).
- 10 à 15 ans : augmentation des apports de PHE pour maintenir des taux sanguins entre 2 à 15 mg/dl (120 à 900 $\mu\text{mol/L}$). On essaiera de maintenir un taux < 15 mg/dl (900 $\mu\text{mol/L}$) jusqu'à la fin des études.
- après 15 ans : maintenir les taux de PHE en dessous de 20 mg/dL (1200 $\mu\text{mol/L}$). Cet objectif peut nécessiter le maintien quotidien de mélange d'acides aminés dans les formes les plus sévères de PCU.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de PHE varie selon les patients et les situations.

2.2. Bilan nutritionnel

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

❖ examens systématiques :

- hémogramme
- glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine

- bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
- protidémie, albuminémie
- cholestérol, triglycérides
- bilan martial : fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine
- bilan phosphocalcique ; calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, dosage de la 25(OH) D3, calciurie, phosphaturie, créatinine urinaire, rapport calcium/créatinine urinaire
- chromatographie des acides aminés plasmatiques
- vitamine B12 sérique
- folates sériques et intraérythrocytaires
- vitamines A et E
- cuivre, zinc et sélénium sériques
- urines : calciurie

❖ examens optionnels :

- 1-25(OH) D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique
- profil des acides gras essentiel
- carnitine totale et libre

2.3. Ostéodensitométrie

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière est recommandé (indication dont le remboursement n'est pas prévu par la législation). Il est en effet décrit des déminéralisations dont le diagnostic précoce permet une évaluation et une prise en charge adaptée.

2.4. Imagerie

L'IRM cérébrale n'a pas de place aujourd'hui dans la prise en charge des patients atteints de PCU, hormis en présence d'une symptomatologie neurologique notamment chez l'adulte. (HAS, 2010)

3. Le suivi du développement neurocognitif

Il est important que l'enfant et sa famille soient vus par un psychologue et/ou un neuropsychologue dans le but de suivre le développement cognitif. La régularité de cette prise en charge permet de dépister les difficultés éventuelles et assure au patient et à la famille le soutien nécessaire à cette entreprise de longue durée.

Sans qu'une analyse standardisée soit recommandée pour tous les centres, une évaluation à chaque étape importante du développement est utile : 3 ans (maternelle), 6-7 ans (cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège) et 15-16 ans (entrée au lycée).

En cas de difficultés, cette mise au point permet une orientation vers des rééducations parfois nécessaires notamment en psychomotricité et orthophonie. (Abadie V. et al., 2005)

XIII. L'EMBRYOPATHIE PHENYLCETONURIQUE

La mise en place d'un dépistage néonatal de la PCU a pratiquement fait disparaître les retards mentaux dus à cette maladie en France. Cependant dès 1956, Dent a attiré l'attention sur les risques importants d'anomalies congénitales chez les enfants de mère phénylcétonurique. Chez ces enfants ont été décrits principalement des malformations cardiaques congénitales, un retard mental, des anomalies crânio-faciales et un retard de croissance intra utérin (RCIU). Au défi du dépistage néonatal de la phénylcétonurie se succède donc le défi de la deuxième génération et si chaque femme phénylcétonurique avait en moyenne deux enfants, en une génération il y aurait autant de retards mentaux par embryopathie phénylcétonurique que de retards mentaux prévenus par le dépistage de la phénylcétonurie si aucune prévention n'était mise en place. (Francois L. et al., 2010)

Il était donc fondamental de trouver un moyen de prévention efficace de cette embryopathie phénylcétonurique en particulier en testant l'efficacité d'un régime pauvre en phénylalanine strict avant même la conception et pendant toute la grossesse. (Teissier R. et al., 2008)

1. Description clinique

- Atteinte cardiaque

Des malformations cardiaques ont été révélées chez des enfants ou des fœtus après une exposition fœtale à huit semaines de grossesse. Le type de malformation est très variable avec une prédominance de la coarctation de l'aorte. On peut également rencontrer chez un nouveau-né une tétralogie de Fallot, une persistance du canal artériel, une hypoplasie du cœur gauche, des communications inter-ventriculaire et également des sténoses aortiques et pulmonaires. (Levy H. et al., 2001)

- Microcéphalie et atteinte crânio-faciale

Le développement de la face commence entre la troisième et la huitième semaine de gestation et les proportions finales se développent entre la 10^{ème} et la 14^{ème} semaine de gestation. Les anomalies crânio-faciales associent de façon variable : une microcéphalie, une

ensellure nasale large et aplatie, des narines antéversées, des anomalies des oreilles : (implantation basse, angulation postérieure, grande taille, auricule peu développé). (Abadie V., 2004)

- Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Il est d'autant plus fréquent que la durée d'exposition à l'HPA a été prolongée durant la grossesse. Cependant il n'est pas spécifique et ne suffit pas à lui seul à affirmer l'existence d'une embryopathie phénylcétonurique.

- Retard psychomoteur

L'embryogenèse du système nerveux commence lors de la troisième semaine de gestation. Une HPA maternelle peut donc retentir très précocement sur le système nerveux de l'embryon et conditionner le développement psychomoteur futur de l'enfant.

Les anomalies neurologiques ne sont pas spécifiques mais peuvent être constatées cliniquement dès les premières semaines de vie : tonus anormal (hypertonie, hypotonie), réflexes anormaux (réflexes vifs, persistance des réflexes archaïques). L'importance du retard mental augmente avec la durée d'exposition à l'hyperphénylalaninémie durant la grossesse.

- Autres anomalies

D'autres anomalies ont été décrites de façon plus ponctuelle et il est difficile d'affirmer la responsabilité de l'hyperphénylalaninémie (atrésie de l'oesophage, duplication rénale, hypoplasie pulmonaire). (Teissier R. et al., 2008)

2. Etiologie

La physiopathologie de l'embryopathie est mal connue. A un stade précoce de l'embryogenèse, l'HPA a un effet délétère sur la migration des cellules issues de la crête neurale céphalique, comme en témoigne les malformations faciales et cardiaques constatés chez certains enfants les plus sévèrement atteints. (Lee P-J., 2005)

A des taux moins élevés, l'HPA ne semble pas toucher l'embryogenèse mais la multiplication neuronale, la migration neuronale et surtout la myélinisation. L'analyse

anatomopathologique des cerveaux des nouveaux nés humains atteints, a montré des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides complexes formant la substance blanche, sans anomalies obligatoirement majeure de la structure cérébrale. L'hyperphénylalaninémie semble toxique surtout par le déséquilibre des autres acides aminés utiles à la synthèse des neurotransmetteurs, par compétition de transport à travers la barrière placentaire et hémato-meningée fœtale. (Abadie V., 2004)

3. Prise en charge de la grossesse

En France, les femmes phénylcétonuriques peuvent parfaitement mener à bien une grossesse. Cependant, sachant que chez les adolescentes et les femmes PCU, le régime a pu être limité, voire stoppé dans bon nombre de cas, il est fondamental que toute grossesse d'une femme PCU soit accompagnée de recommandations.

3.1. Prévention

Les informations nécessaires concernant les risques conceptionnels doivent être délivrées aux adolescentes PCU, dès l'âge de 14 ans par un pédiatre ou un infirmier spécialisé. Une brochure d'information peut être obtenue auprès de l'association Française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Les consultations gynécologiques doivent être débutées dès l'âge de 15-16 ans.

Une prévention efficace d'une grossesse par un traitement anticonceptionnel doit être mise en route dès le début d'une activité sexuelle. (HAS, 2010)

3.2. En cas de désir de grossesse

La grossesse doit être programmée. Un suivi en centre spécialisé est recommandé. Un contrôle de l'apport alimentaire en phénylalanine à des niveaux permettant d'obtenir le taux sanguin cible (120 à 300 $\mu\text{mol/L}$), en fonction de la tolérance de la patiente, avant et pendant toute la grossesse, doit être instauré. Cela nécessite, comme dans l'enfance, de contrôler le niveau sanguin de phénylalanine par des microprélèvements sur buvard effectués deux à trois fois par semaine sur prescription médicale, de contrôler les pratiques de régime avant le début prévu de la grossesse, et de les réadapter si elles ont été limitées ou stoppées. (Maillot F. et al. 2010)

Cette prise en charge globale peut nécessiter une hospitalisation brève, par exemple trois mois avant la grossesse, permettant de mettre en place le régime et de reprendre, dans le cadre d'une éducation thérapeutique, les points insuffisamment intégrés.

Comme chez l'enfant PCU, le régime est basé sur la limitation drastique des apports en PHE, avec application du principe de correspondances pondérales entre poids des diverses catégories d'aliments et apports de PHE. Des suppléments protéiques par substituts d'acides aminés et des suppléments en vitamines, minéraux et oligoéléments permettent de couvrir les besoins nutritionnels de la grossesse.

Il faut être vigilant car le régime peut être anorexigène, et donc limiter ou empêcher la prise pondérale. La grossesse peut être débutée sereinement dès que le niveau cible de phénylalanine est atteint depuis au moins 4 semaines.

L'évolution des grossesses ne cesse de tendre vers la normalité depuis quelques années :

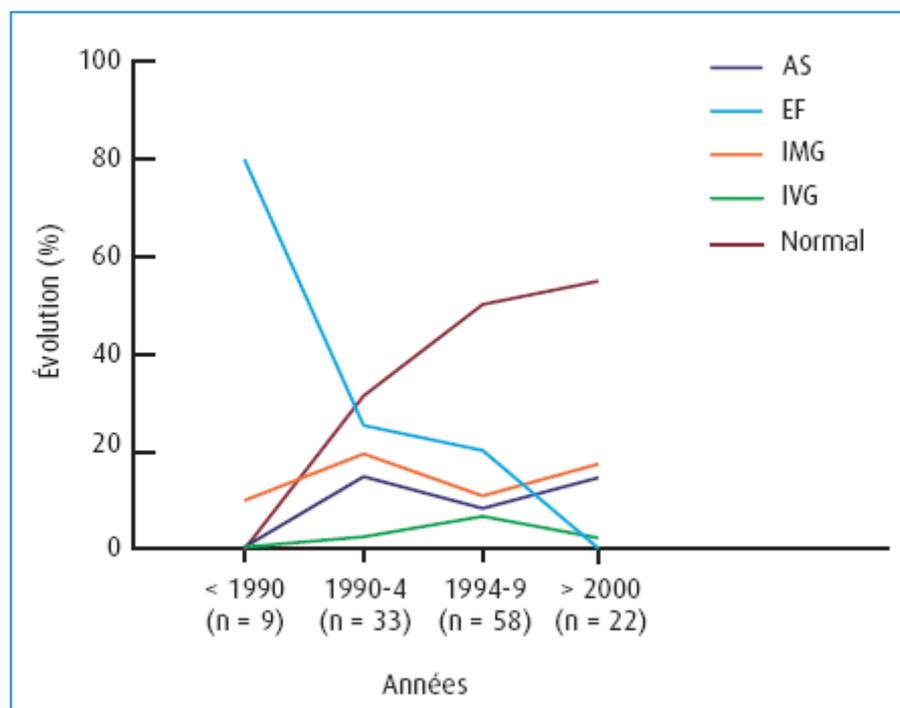


Figure X : Évolution des grossesses chez les femmes ayant une PCU en France depuis l'instauration du dépistage néonatal systématique. (F. Feuillet, 2006)

AS: avortement spontané; EF: embryofetopathie; IMG: interruption médicale de grossesse; IVG: interruption volontaire de grossesse ; Normal: enfant normal.

On observe avec le temps une diminution du pourcentage d'embryofoetopathie et une augmentation concomitante du nombre d'enfants normaux qui représentent 54% des grossesses ayant abouti après 2000.

3.3. Les besoins nutritionnels spécifiques de la femme enceinte

Au cours de leurs grossesses les femmes phénylcétonuriques soumises à un régime en partie artificiel souvent anorexigène, sont à risque de malnutrition, et ceci d'autant plus que certaines d'entre elles ont une telle volonté de garder des taux de phénylalanine bas pendant leur grossesse qu'elles se restreignent de façon excessive. De plus, certaines ont suivi depuis l'adolescence des régimes végétariens médicalement mal contrôlés, les exposant à un risque supplémentaire de carences protéiques et en micronutriments spécifiques.

L'étude collaborative américaine sur la phénylcétonurie maternelle (MPKUCS) a montré que les mensurations de naissance (poids, taille et périmètre crânien) des enfants nés de mères phénylcétonuriques sont corrélées entre autres, à la prise de poids maternelle. La sagesse est donc de leur recommander des apports de l'ordre de 2 000 à 2 500 kcal/j.

L'essentiel est en fait de leur demander de se peser une fois par semaine et de s'assurer qu'elles prennent bien du poids au cours de leur grossesse. (Maillot F. et al., 2007)

3.3.1. Besoins protéiques

Les besoins recommandés des femmes enceintes phénylcétonuriques sont de 10 g/j de protéines supplémentaires tout au long de la grossesse. Le principe général consiste donc à calculer les besoins quotidiens ($0,75 \text{ g/kg} + 10 \text{ g}$), à retenir comme apport initial de phénylalanine celui qu'elles toléraient lorsqu'elles étaient sous régime strict, et à en déduire la part respective d'apport azoté quotidien qui reviendra aux protéines naturelles d'une part et au substitut protéique d'autre part. Selon le type de substitut utilisé, les apports en minéraux et vitamines seront ensuite calculés et adaptés. (Tableau X)

Les substituts protéiques pour phénylcétonuriques sont normalement suffisamment enrichis en tyrosine pour permettre d'obtenir des taux circulants de tyrosine normaux.

Néanmoins, si le contrôle biologique de l'aminogramme montre une concentration plasmatique de tyrosine inférieure à deux écarts-types de la moyenne, la prise effective des

substituts doit être vérifiée et une supplémentation de 1g de tyrosine par jour peut être proposée. (Abadie V. et al., 2004)

3.3.2. Les besoins en vitamines et micronutriments

Le régime alimentaire des femmes phénylcétonuriques, quasi dépourvu de protéines animales, entraîne des carences en vitamines, calcium et en oligoéléments.

- Acide folique

L'acide folique étant principalement apporté par les légumes et les agrumes, les femmes phénylcétonuriques n'ont aucune raison d'être plus carencées que les autres. La programmation de la grossesse chez la femme phénylcétonurique donne simplement l'opportunité aux médecins qui en ont la charge de bien veiller à mettre en route la prévention primaire actuellement la plus largement recommandée, soit 400 µg/j d'acide folique à débiter deux mois avant la conception (Tardyféron B9[®]: 350 µg d'acide folique + fer ou Spéciafoldine[®]: 5 mg d'acide folique seul). (Abadie V. et al., 2001)

- Le fer

La phénylcétonurie expose particulièrement à une carence martiale, du fait de la suppression complète de viande et de poisson du régime. Il a même été avancé que le caractère semi-synthétique du régime pourrait diminuer l'absorption du fer présent dans les substituts. Chez la femme phénylcétonurique adulte, ce risque est d'autant plus important que, le plus souvent, depuis de nombreuses années, la prise de substituts a été interrompue et qu'un régime végétarien, souvent mal contrôlé, est en place. La prescription de fer chez ces femmes est donc recommandée (50 mg/j de fer), le plus simple étant de leur donner un comprimé de Tardyféron B9[®] dès la période préconceptionnelle qui apporte 50 mg de fer par jour en plus de doses adaptées de folates.

- Le calcium

Pour la femme phénylcétonurique enceinte, le calcium étant principalement apporté par les produits lactés totalement absents des régimes des phénylcétonurique, il est essentiel

de calculer si le substitut protéique choisi contient suffisamment de calcium, selon la quantité effectivement ingérée par jour, ou si une supplémentation en calcium se justifie.

- La vitamine A

Le rétinol et les caroténoïdes (clivés dans l'intestin en rétinol) sont liposolubles, stockés dans le foie. Ils sont nécessaires à la synthèse de la rhodopsine, au développement du système nerveux, et participent à la modulation de l'expression des gènes. Seuls les produits d'origine animale (foie) contiennent de la vitamine A préformée, c'est-à-dire du rétinol. Les caroténoïdes présents dans les végétaux ont une activité vitaminique plus faible. Parmi les caroténoïdes, le bêtacarotène à l'activité vitaminique la plus forte. En cas d'apports faibles et de réserves insuffisantes, des manifestations oculaires mineures (réduction de la vision nocturne) peuvent se développer chez la femme enceinte, et disparaître après l'accouchement. Le fœtus est relativement protégé en cas de carences maternelles.

En revanche la vitamine A en excès est tératogène et des observations de malformations ont été rapportées après une prise quotidienne par la mère de doses peu importantes (7,5 mg) de vitamine A, le seuil de toxicité se situant à 7 mg/j. Il convient donc de ne pas dépasser 3 000 µg/j chez la femme enceinte dont l'apport de référence pour une population donnée est de 700 µg par jour. Le régime sans protéines animales prive les femmes phénylcétonuriques de la source majeure de vitamine A. La teneur en vitamine A est donc un élément important dans le choix des complexes vitaminiques à apporter aux femmes phénylcétonuriques enceintes. (Abadie V. et al., 2001)

- Vitamine B12

Les sujets phénylcétonuriques sont très exposés au risque de carence en vitamine B12, par leur régime excluant les protéines animales, et un cas de carence avec complications neurologiques a été rapporté chez un adolescent. Les apports recommandés chez les femmes phénylcétonuriques sont de 3 à 4 µg/j, après vérification de l'absence de déficit en vitamine B12 dans le bilan nutritionnel précédant la grossesse. (Abadie V. et al., 2001)

- Oligoéléments

Des carences biologiques en zinc, cuivre, sélénium ont été décrites chez des adolescents phénylcétonuriques traités, sans manifestations cliniques associées. Ces données incitent à la vigilance chez la femme phénylcétonurique enceinte.

La carence en zinc est tératogène chez l'animal, effet potentialisé par l'alcool. Chez la femme enceinte, elle entraîne un excès de malformations (défauts de fermeture du tube neural) et de dysmaturité que prévient la supplémentation en zinc. (Tapiero H., 2005)

Des déficits en sélénium ont été rapportés chez les enfants PCU traités, avec pour conséquence une augmentation des produits de peroxydation susceptibles de disparaître après supplémentation en sélénium. Ceci tient probablement au fait que certains substituts protéiques destinés aux sujets PCU sont dépourvus de sélénium. Une supplémentation en sélénium des femmes PCU enceintes est donc importante.

La femme PCU est à considérer comme un sujet à risque de carences. Lors d'un projet de grossesse, les apports caloriques, protéiques et vitaminiques doivent être d'emblée bien adaptés aux recommandations. Pendant la grossesse, les deux paramètres principaux à surveiller sont les apports caloriques, par une surveillance hebdomadaire du poids, et la bonne adhésion à la prescription des substituts protéiques, répartis en au moins trois prises par jour et à doses suffisantes. L'adjonction de vitamines et d'oligoéléments expose au risque de surcharge, ce qui invite à choisir un substitut protéique adapté aux besoins de l'adulte, correctement complété en vitamines, minéraux et micronutriments, pour avoir le moins de manipulations diététiques et médicamenteuses à faire. (Abadie V. et al., 2001)

Tableau X : Composition des substituts protéiques destinés aux femmes en période préconceptionnelle et pendant la grossesse (Peyne E. et al., 2006)

1 kilo Joules (kJ) = 1000 Joules (J) ; 1 J = 4,18 calories (cal) ; 1 kJ = 4,18 kilo calories (kcal).

Pour 100 g	Phenyl Free 2 HP®	PKU 3 Tempora®
	Mead Johnson	Milupa
kJ	1654	1222
Kcal	390	288
<i>Acides aminés (g)</i>	44	81,6
Phénylalanine (g)	0	0
Tyrosine (g)	4	6
<i>Equivalent protidique (g)</i>	40	68
<i>Glucides (g)</i>	44	3,9
<i>Lipides totaux (g)</i>	6,3	0
Vitamine A (µg)	589	1300
Vitamine D (µg)	9,75	12
Vitamine E (mg)	11,8	12,5
Vitamine B6 (mg)	1,3	3,6
Vitamine B12 (µg)	3,1	5
Acide folique (µg)	470	650
Fer (mg)	15,7	21
Calcium (mg)	980	1310
Zinc (mg)	15,7	23,8
Magnésium (mg)	290	535

4. Le suivi de la grossesse

Le suivi est effectué grâce à une collaboration médico-diététique.

La surveillance des concentrations sanguines en phénylalanine est nécessaire durant toute la grossesse, de manière à réaliser des adaptations rapprochées de régime¹. En effet, même au troisième trimestre, un taux élevé de PHE peut s'accompagner d'une baisse du quotient intellectuel de l'enfant. En début de grossesse, les apports alimentaires en PHE sont proches de ceux de la tolérance antérieure de la mère, mais ils s'élèvent à partir du second semestre, en raison du développement d'une activité enzymatique par le foie du fœtus, ce qui fait qu'un régime plus large peut, en général, être prescrit à partir du 6^{ème} ou 7^{ème} mois.

Un bilan mensuel doit être pratiqué, comprenant :

- une surveillance de la courbe de poids de manière à détecter rapidement une perte pondérale (la prise de poids normale durant la grossesse est comprise entre 11 et 16 kg pour une femme non obèse en période pré-conceptionnelle)
- un contrôle biologique des niveaux de certains micronutriments (calcium, phosphore, fer évalué par la ferritinémie, folates, vitamine B12, zinc et sélénium)
- des contrôles échographiques réguliers qui permettent de préciser le développement cérébral. Une prise de poids insuffisante doit amener à augmenter d'environ 10 % les apports alimentaires, et la présence de carences justifie la prescription de compléments adaptés.

Une surveillance de la tyrosinémie par chromatographie des acides aminés permettrait de détecter une hypotyrosinémie, mais le caractère essentiel de cet acide aminé est discuté, ne permettant pas de préconiser une supplémentation.

Dès l'accouchement, l'enfant de mère PCU doit être suivi d'un point de vue clinique et neuropsychologique. (Desport J-C. et al., 2010)

La grossesse d'une femme phénylcétonurique doit être prévue et accompagnée pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions.

XIV. ASSOCIATIONS

1. L'AFDPHE

C'est l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. L'AFDPHE est chargée de la mise en place du programme de dépistage sur l'ensemble du territoire et de sa gestion par le Ministère de la Santé et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAMTS) qui le finance en totalité.

Adresse : 38 rue Cauchy 75015 PARIS

Téléphone : 01 53 78 12 82

Fax : 01 45 57 10 59

E-mail : contact@afdphe.org

Site internet : <http://www.afdphe.org/>



2. Les feux follets

C'est l'association nationale des parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies du métabolisme nécessitant un traitement diététique.

Adresse : 15, rue Marcel Paul 42230 Roche-la-Molière (France).

Téléphone : 08 75 24 25 75

Email : lesfeuxfollets@wanadoo.fr

Site internet : <http://www.phenylcetonurie.org>

Président des Feux Follets : Marie BALANÇA



3. L'APEP

C'est l'association de parents d'enfants phénylcétonuriques et autres aminoacidopathies.

Adresse : 121, route des Chènevères 1958 Uvrier (Suisse).

Email du comité de l'APEP : info@aepc-pcu.ch

Site internet : <http://www.aepc-pcu.ch>

4. Les enfants du jardin

Cette association aide les parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux.

Adresse : chemin de Rizolle, 63450 Chanonat.

Téléphone et fax : 04 73 87 56 44

Contact : contact@lesenfantsdujardin.fr

Site internet : <http://www.lesenfantsdujardin.fr>

XV. CONCLUSION

La PCU est la première maladie à avoir bénéficié d'un dépistage néonatal systématique en France et de ce fait, elle a servi de modèle pour l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies.

Ce dépistage a permis la prise en charge rapide des nouveaux-nés atteints, réduisant ainsi au maximum les effets délétères de l'HPA sur les structures cérébrales, par la mise en place d'un régime pauvre en PHE. Ce régime prend une place centrale dans la vie des patients qui doivent s'accommoder de sa rigueur.

Les femmes phénylcétonuriques doivent bénéficier d'un suivi accru lorsqu'elles envisagent une grossesse et doivent reprendre un régime adapté quelques semaines avant et pendant la grossesse pour limiter la toxicité fœtale.

Cependant, après plus de 40 ans de prise en charge nutritionnelle, la prise en charge de la PCU s'est modifiée avec l'apparition de nouveaux traitements (BH₄, acides aminés neutres) et la perspective de traitements révolutionnaires (PAL, thérapie génique). Ces traitements innovant pourraient dans un futur plus ou moins proche laisser un peu plus de liberté dans l'alimentation des malades.

Néanmoins, quelle que soit la façon que l'on prendra pour faire baisser la PHE plasmatique, un suivi complet et en particulier nutritionnel restera indispensable.

**Liste des médicaments commercialisés en France contenant de la
phénylalanine ou un de ses précurseurs en tant que principe actif
ou excipient. (Annexe I)** (Les feux follets)

Abilify 10mg cpr orodisp
Abilify 15mg cpr orodisp
Acetylcysteine sandoz conseil 200mg granules
Aerius 5mg cpr orodisp
Agram 125mg/5ml buv fl gé
Agram 250mg/5ml buv fl gé
Aluminium-mg awc 400mg/400mg cpr
Aluminium-mg sdc 400mg/400mg cpr
Amodex 1g cpr disp ge
Amoxicilline/acide clavulanique Almus 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Almus 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Alter 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Alter 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Alter 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Arrow 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Arrow 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Arrow 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Biogaran 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Biogaran 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Biogaran 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Mylan 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Mylan 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Mylan 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Qualimed 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Qualimed 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Qualimed 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique RPG 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique RPG 100mg/12,5mg/ml nr

Amoxicilline/acide clavulanique RPG 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Ratio 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Ratio 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Ratio 1g/125mg ad sach
Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz 100mg/12,5mg/ml enf
Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz 100mg/12,5mg/ml nr
Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz 1g/125mg ad sach
Amoxicilline Almus 1g cpr disp
Amoxicilline Arrow 1g cpr disp
Amoxicilline Biogaran 1g cpr disp
Amoxicilline Eg labo 1g cpr disp
Amoxicilline Ranbaxy 1g cpr disp
Amoxicilline RPG 250mg/5ml buv fl
Amoxicilline RPG 500mg/5ml buv fl
Amoxicilline Sandoz 1g cpr disp
Amoxicilline Winthrop 1g cpr disp
Amoxicilline Zydus France 1g cpr disp
Apranax 250mg granules
Apranax 500mg granules
Aspirine du Rhône 500mg cpr croquer
Aspirine Upsa 1g cpr eff
Aspirine Upsa 500mg cpr eff
Augmentin 100mg/12,5mg/ml enf buv
Augmentin 100mg/12,5mg/ml nr buv
Augmentin 1g/125mg ad pdr orale sach
Augmentin 250mg/31,25mg nr pdr orale
Augmentin 500mg/62,5mg enf pdr orale
Azantac 150mg cpr eff
Azantac 300mg cpr eff
Azantac 75mg cpr eff
Berocca cpr eff
Betamethasone Arrow 2mg cpr disp
Betamethasone Biogaran 2mg cpr disp
Betamethasone Eg 2mg cpr disp

Betamethasone Winthrop 2mg cpr disp
Biodalgic 50mg cpr eff gé
Brexin 20mg cpr eff
Cacit vitamine D3 500mg/440ui cpr
Calciforte vitamine D3 500mg/400ui cpr
Calciprat 1000mg cpr
Calciprat 500mg cpr
Calciprat 750mg cpr
Calciprat vitamine D3 1000mg/800ui cpr
Calciprat vitamine D3 500mg/400ui cpr
Calcium Mylan 500mg cpr
Calcium Sandoz 500mg cpr eff
Calcium Sandoz 500mg pdr orale
Calcium Teva 500mg cpr
Calcium vitamine D3 Biogaran 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Eg 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 gnr 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Mylan 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Ranbaxy 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Ratiopharm 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Sandoz 500mg/400ui cpr
Calcium vitamine D3 Teva 500mg/400ui cpr
Calcos vitamine D3 500mg/400ui cpr
Calperos 500mg cpr
Calperos D3 500mg/400ui cpr
Calprimum 500mg cpr
Caltrate 500mg cpr
Caltrate vitamine D3 500mg/400ui cpr
Cantalene cpr
Cefadroxil g Gam 1 g pdre p susp buv : 6sach
Cefadroxil g Gam 250 mg pdre p susp buv : 12sach
Cefadroxil g Gam 500 mg pdre p susp buv : 12sach
Cefadroxil Teva 1g pdr orale sachet
Cefadroxil Teva 250mg pdr orale sac

Cefadroxil Teva 500mg pdr orale sac
Cefpodoxime Arrow 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Arrow 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Biogaran 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Biogaran 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Eg 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Eg 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Mylan 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Mylan 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Qualimed 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Qualimed 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Ratiopharm 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Ratiopharm 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Sandoz 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Sandoz 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Teva 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Teva 8mg/ml buv fl 50ml
Cefpodoxime Winthrop 8mg/ml buv fl 100ml
Cefpodoxime Winthrop 8mg/ml buv fl 50ml
Cefuroxime Mylan 125mg cpr
Cefuroxime Mylan 250mg cpr
Cefuroxime Mylan 500mg cpr
Cefuroxime Qualimed 125mg cpr
Cefuroxime Qualimed 250mg cpr
Cefuroxime Qualimed 500mg cpr
Cefuroxime Sandoz 125mg cpr
Cefuroxime Sandoz 250mg cpr
Cefuroxime Sandoz 500mg cpr
Cefuroxime Winthrop 125mg cpr
Cefuroxime Winthrop 250mg cpr
Cefuroxime Winthrop 500mg cpr
Celestene 2mg cpr disp
Cellcept 1g/5ml pdr orale
Cetornan 5g pdr orale et enterale

Cetornan 10g pdr orale et enterale
Ciblor 100mg/12,5mg/ml enf buv
Cimetidine Arrow 200mg cpr eff
Cimetidine Teva 200mg cpr eff
Cimetidine Teva 800mg cpr eff
Citrates bétaine Cristers 2g pdr orale
Clamoxyl 125mg/5ml buv fl
Clamoxyl 1g cpr disp
Clamoxyl 1g pdr orale sachet
Clamoxyl 250mg/5ml buv fl
Clamoxyl 500mg/5ml buv fl
Cycladol 20mg cpr eff
Debridat 74,4mg granules oral sachet
Densical 600mg cpr
Densical vitamine D3 500mg/400ui cpr
Diacomit 250mg pdr orale
Diacomit 500mg pdr orale
Dolipraneoro 500mg cpr orodisp
Dolko 500mg pdr orale sachet
Drill enrrouement 15mg pastille s/s
Drill pastille ss sucre
Dynamisan 3g pdr orale sachet
Efferalgan 150mg pdr orale eff
Efferalgan 1g cpr eff
Efferalgan 250mg pdr orale eff
Efferalgan 80mg nr pdr orale eff
Efferalgan codeine cpr eff
Efferalganodis 500mg cpr orodisp
Efryl rhume 60mg granules
Endium 300mg pdr orale ge
Exomuc 200mg granules sachet
Fervex ad granules ss sucre sachet
Fervex enf granules sachet
Fixical 500mg cpr

Fixical vitamine D3 1000mg/800ui cpr
Fixical vitamine D3 500mg/400ui cpr
Flector 50mg granules sachet
Fluimucil 200mg ad buv sach
Fluimucil 200mg cpr eff
Fluimucil 200mg granules sachet
Fluoxetine Cisters 20mg cpr disp
Fluoxetine Zydus 20mg cpr disp
Forcical vitamine D3 cp
Gaviscon menthe cpr
Gavisconell citron ss cpr
Gavisconell menthe ss cpr
Ginkor fort pdr orale sachet
Glossithiase cpr
Glucophage 1000mg pdr orale sach
Glucophage 500mg pdr orale sach
Glucophage 850mg pdr orale sach
Granocyte 13 mui pdr et sol inj ser
Granocyte 34 mui pdr et sol inj ser
Imodiumlingual 2mg lyophilisat oral
Imovax polio susp inj ser 0,5ml
Josacine 1000mg cpr ad disp
Josacine 250mg pdr orale sachet
Josacine 500mg pdr orale sachet
Kestinlyo 10mg lyophilisat oral
Klean prep pdr orale sachet
Lamotrigine Eg 100mg cpr disp
Lamotrigine Eg 200mg cpr disp
Lamotrigine Eg 25mg cpr disp
Laroscorbine 1g cpr eff
Laroscorbine 1g cpr eff ss sucre
Laroscorbine 500mg cpr ss sucre
Loperamide lyoc 2mg lyophilisat oral
Melaxose gelée orale

Migpriv pdr orale sachet
Mirtazapine Actavis 15mg cpr orodisp
Mirtazapine Biogaran 15mg cpr orodisp
Mirtazapine Pfizer 15mg cpr orodisp
Mirtazapine Ranbaxy 15mg cpr orodisp
Motilium 10mg granules eff sachet
Motilyo 10mg lyophilisat oral
Moviprep pdr orale sachet et sachet
Mupax cp à croquer
Néorecormon 100000ui pdr inj fl+amp
Néorecormon 10000ui pdr+sol inj cart
Néorecormon 10000ui sol inj ser
Néorecormon 1000ui sol inj ser
Néorecormon 20000ui pdr+sol inj cart
Néorecormon 20000ui sol inj ser
Néorecormon 2000ui sol inj ser
Néorecormon 30000ui sol inj ser
Néorecormon 3000ui sol inj ser
Néorecormon 4000ui sol inj ser
Néorecormon 50000ui pdr inj fl+amp
Néorecormon 5000ui sol inj ser
Néorecormon 500ui sol inj ser
Néorecormon 60000ui pdr+sol inj cart
Néorecormon 6000ui sol inj ser
Nicogum 2mg gomme régl ment ss sucre
Nicogum 2mg gomme ss sucre
Nicopass 1,5mg past ment f ss sucre
Nicopass 1,5mg past régl ss sucre
Nicopass 2,5mg past ment f ss sucre
Nicorette microtab 2mg cpr citron
Nicotinell 1mg cpr ment ss sucre
Nicotinell 2mg cpr ment ss sucre
Niquitin 2mg cpr ment f ss sucre
Niquitin 2mg cpr ss sucre

Niquitin 4mg cpr ment f ss sucre
Niquitin 4mg cpr ss sucre
Niquitinminis 1,5mg cpr ss sucre
Niquitinminis 4mg cpr ss sucre
Nurofentabs 200mg cpr orodisp
Ogastoro 15mg cpr orodisp
Ogastoro 30mg cpr orodisp
Ondansetron Arrow 8mg cpr orodisp
Ondansetron Biogaran 8mg cpr orodisp
Ondansetron Eg 8mg cpr orodisp
Ondansetron Mylan 8mg cpr orodisp
Ondansetron Qualimed 8mg cpr orodisp
Ondansetron Ratiopharm 8mg cpr orodisp
Ondansetron Winthrop 8mg cpr orodisp
Ondansetron Wyvern 8mg cpr orodisp
Ondansetron Zydus 8mg cpr orodisp
Orelox 8mg/ml buv fl 100ml
Orelox 8mg/ml buv fl 50ml
Ornithine Oxogl myl 10g pdr sachet
Ornithine Oxogl qua 5g pdr sachet
Orocal 500mg cpr
Orocal D3 500mg/200ui cpr
Orocal D3 500mg/400ui cpr
Oromag cpr
Orozamudol 50mg cpr orodisp gé
Osseans vit D3 500mg/400ui cpr
Ostéocal 500mg cpr
Ostéocal D3 500mg/400ui cpr
Otrasel 1,25mg lyophilisat oral
Paracétamol Arrow 1g pdr orale sach
Paracétamol Arrow 300mg pdr orale sach
Paracétamol Arrow 500mg cpr eff
Paracétamol Arrow 500mg pdr orale sach
Paralyoc 250mg lyophilisat oral

Paralyoc 500mg lyophilisat oral
Péga 1000mg cpr ad
Péga 500mg cpr enf
Perical 1g cpr
Phloroglucinol Arrow 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Biogaran 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Eg 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Gam 80mg cp orodispers : plq/10
Phloroglucinol Isomed 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Mylan 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Qualimed 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol RPG 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Ratiopharm 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Sandoz conseil 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Sandoz 80mg cpr orodisp
Phloroglucinol Teva 80mg cpr orodisp
Prednisolone Arrow 20mg cpr orodisp
Prednisolone Biogaran 20mg cpr orodisp
Prednisolone Cisters 20mg cpr orodisp
Prednisolone Eg 20mg cpr orodisp
Prednisolone Mylan 20mg cpr orodisp
Prednisolone Qualimed 20mg cpr orodisp
Prednisolone Ranbaxy 20mg cpr orodisp
Prednisolone Ratiopharm 20mg cpr orodisp
Prednisolone Sandoz 20mg cpr orodisp
Prednisolone Teva 20mg cpr orodisp
Prednisolone Winthrop 20mg cpr orodisp
Protelos 2g granules sachet
Protovit cp à croquer enf
Proxalyoc 20mg lyophilisat oral
Pseudophage granules sachet
Questran 4g pdr orale sachet
Raniplex 150mg cpr eff
Raniplex 300mg cpr eff

Ranitidine Arrow 150mg cpr eff
Ranitidine Arrow 300mg cpr eff
Ranitidine Arrow 75mg cpr eff
Ranitidine Biogaran 150mg cpr eff
Ranitidine Biogaran 300mg cpr eff
Ranitidine Qualimed 150mg cpr eff
Ranitidine Qualimed 300mg cpr eff
Ranitidine RPG 150mg cpr eff
Ranitidine RPG 300mg cpr eff
Rennie déflatine cpr
Rétacrit 10000ui/1ml sol inj
Rétacrit 1000ui/0,3ml sol inj
Rétacrit 20000ui/0,5ml sol inj
Rétacrit 2000ui/0,6ml sol inj
Rétacrit 30000ui/0,75ml sol inj
Rétacrit 3000ui/0,9ml sol inj
Rétacrit 40000ui/1ml sol inj
Rétacrit 4000ui/0,4ml sol inj
Rétacrit 5000ui/0,5ml sol inj
Rétacrit 6000ui/0,6ml sol inj
Rétacrit 8000ui/0,8ml sol inj
Revitalose granules sachet
Revitalose sol buv amp
Risperdaloro 0,5mg cpr orodisp
Risperdaloro 1mg cpr orodisp
Risperdaloro 2mg cpr orodisp
Risperdaloro 3mg cpr orodisp
Risperdaloro 4mg cpr orodisp
Risperidone Ratiopharm 0,5mg cpr orodisp
Risperidone Ratiopharm 1mg cpr orodisp
Risperidone Ratiopharm 2mg cpr orodisp
Sargenor vitamine C cpr eff
Singulair 5mg cpr
Solupred 20mg cpr orodisp

Solupred 5mg cpr orodisp
Spasmag gélule
Spasmocalm 80mg cpr orodisp gé
Spasirex 80mg cpr gé
Spifen 400mg granules sachet
Stomedine 200mg cpr eff
Suboligo cuivre 60mcg cpr
Suboligo magnesium 500mcg cpr
Suboligo manganese cuivre cobalt cpr
Suboligo manganese cuivre cpr
Suboligo phosphore 100mcg cpr
Suboligo selenium 50mcg cpr
Suboligo soufre 100mcg cpr
Suboligo zinc-nickel-cobalt cpr
Tagamet 200mg cpr eff
Tagamet 800mg cpr eff
Takadol 100mg cpr eff
Tilcotil 20mg cpr
Tixair 200mg cpr
Tramadol Mylan 50mg cpr eff
Tramadol Teva 50mg cpr eff
Tramadol Winthrop 50mg cpr eff
Tranquilimag gélules
Transilane ss sucre pdr orale sachet
Transipeg 2,95g pdr orale sachet
Transipeg 5,9g pdr orale sachet
Transulose gelée orale pot 150g
Vectrine 300mg pdr orale sachet
Videx 100mg cpr
Videx 150mg cpr
Videx 25mg cpr
Videx 50mg cpr
Viracept 50mg/g pdr orale fl 144g
Vitamine C Ursa 500mg cpr

Vitamine C Upsa 500mg ss sucre cpr
Vitascorbol 500mg ss sucre cpr
Vogalene lyoc 7,5mg lyophilisat oral
Vogalib 7,5mg lyophilisat oral
Zinnat 125mg granules sachet
Zinnat 125mg/5ml granules fl 40ml
Zinnat 125mg/5ml granules fl 80ml
Zomigoro 2,5mg cpr orodisp
Zophren 4mg lyophilisat oral
Zophren 8mg lyophilisat oral
Zumalgic 100mg cpr eff
Zumalgic 50mg cpr eff ge
Zyprexa vélotab 10mg cpr orodisp
Zyprexa vélotab 15mg cpr orodisp
Zyprexa vélotab 20mg cpr orodisp
Zyprexa vélotab 5mg cpr orodisp
Zyvoxid 100mg/5ml granules

Exemple de repas (à partir des produits de la gamme Taranis® et Loprofin® (Annexe 2))

ENTRÉE

Fondant de carottes au cumin

PLAT

Spaghettis aux épinards et au fromage

DESSERT

Madeleines au miel

❖ Fondant de carottes au cumin :

▪ Ingrédients :

- 500g de carottes
- 20g de Substitut d'oeuf Taranis®
- bouillon de volaille
- 10 cL de Dalia Taranis®
- 2 càs de maïzena
- 2 tranches de substitut de fromage Taranis®
- 1 càc de cumin

▪ Préparation :

- Eplucher et couper en rondelles les carottes. Les faire cuire dans de l'eau avec le bouillon de volaille.
- Préchauffer le four à 180°C (th.6).
- Passer les carottes au moulin à légumes. Ajouter le substitut d'oeuf en poudre, la maïzena, le substitut de fromage puis le Dalia.
- Verser dans des ramequins en prenant soin de ne pas remplir au delà des 2/3. Parsemer de cumin.
- Enfourner 25 minutes à 180°C (th.6).

- Valeurs nutritionnelles moyennes pour une portion :

Energie : 137 Kcal/ 580 kj

Phénylalanine : 40 mg

Glucides : 24,9 g

Lipides : 3,4 g

(<http://www.taranis-nutrition.com/recettes>)

❖ Spaghettis aux épinards et au fromage :

- Ingrédients (pour 3 personnes) :

-300 g de spaghettis crus Loprofin®

-100 g d'épinards en branches, congelés

-25 g de crème à tartiner Roquefort Loprofin®

-30 g d'oignons

-10 g de pignons

-1 petite cosse de piment séché

-30 g de carottes

-30 g de crème à 30% m.g.

-sel, poivre, noix de muscade

-30 g de margarine

-50 ml de lait Loprofin®

- Préparation :

-Faire décongeler les épinards,

-Hacher les oignons, râper finement les carottes et couper le piment en fines lamelles,

-Faire chauffer la margarine dans une casserole puis y faire dorer les oignons,

-Ajouter les épinards, les carottes et le piment, couvrir la casserole et laisser cuire pendant 5 minutes,

-Griller légèrement les pignons dans une poêle sans graisse et les ajouter aux épinards,

-Mélanger la crème à tartiner Loprofin avec la crème et le lait Loprofin et verser le tout dans les légumes et faire bouillir un petit peu,

-Entretemps, préparer les spaghetti selon votre habitude et une fois cuits, les mélanger aussitôt

avec la sauce aux épinards,

-Laisser reposer un petit peu et servir le tout.

▪ Valeurs nutritionnelles moyennes pour une portion :

Energie : 520 Kcal/ 2199 kj

Phénylalanine : 116 mg

Glucides : 90 g

Lipides : 16 g

(<http://phenylcetonurie.org>)

❖ Madeleines au miel :

▪ Ingrédients :

- 150 g de préparation pour gâteau nature Taranis®

- 20 g de beurre

- 30 g de miel

- 60 ml d'eau

- le zeste d'un citron

▪ Préparation :

- Râper le zeste de citron.

- Faire chauffer le beurre avec l'eau, le miel et le zeste, sans faire bouillir.

- Fouetter la préparation pour gâteau afin d'éliminer les grumeaux. Verser le mélange beurre / zeste de citron et mélanger pour obtenir une pâte homogène un peu liquide.

- Verser une cuillerée de pâte dans des mini-moules à madeleine.

- Faire cuire 20 minutes à 180°C (Th.6).

▪ Valeurs nutritionnelles moyennes (pour une portion) :

Energie : 90 Kcal/378 kj

Phénylalanine : 2 mg

Glucides : 12,4 g

Lipides : 1,5 g

(<http://www.taranis-nutrition.com/recettes>)

ABREVIATIONS

5-HIAA : acide-5-hydroxyindolacétique

ADDFMS : aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales

AFDPHE : association française de dépistage et prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'Enfant

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AGEPS : agence générale des équipements et produits de santé

AGPI-LC : acide gras polyinsaturé à longue chaîne

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANC : apports nutritionnels conseillés

ARA : acide arachidonique

ARDPHE : association régionale de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant

AS : avortement spontané

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

BH2 : dihydrobioptérine

BH4: tétrahydrobioptérine

CIV: communication inter-ventriculaire

CSP : Code de la Santé Publique

DHA : acide docohexaénoïque

DHPR : dihydroptéridine réductase

EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique

EEG : électroencéphalogramme

EF: embryofetopathie

EIM : erreurs innées du métabolisme

ELSM : échelon local du service médical

EMA : european medicines agency, agence européenne du médicament

EPA : acide eicosapentaénoïque

GFAP : Glial Fibrillary Acid Protein

GTP : guanosine triphosphate

GTPCH : GTP cyclohydrolase I

HMP : hyperphénylalaninémie modérée permanente

HPLC : *high performance liquid chromatography*, chromatographie haute performance liquide

HVA : acide homovanilique

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

IVG : interruption volontaire de grossesse

LCR : liquide céphalo-rachidien

LNAA : *large neutral amino acid*, acides aminés neutres larges

MMH : Maladie Métabolique Héritaire

MMH : maladie métabolique héréditaire

MPKUCS : étude collaborative américaine sur la phénylcétonurie maternelle

NOS : nitric oxyde synthétase

OMS : organisation mondiale de la santé

PAH : phénylalanine hydroxylase

PAL : phénylalanine amoniac lyase

PCD : ptérine-4- α -carbinolamine deshydratase

PCH : pharmacie centrale des hôpitaux de Paris

PCU : phénylcétonurie

PDS : protocole de soin

PHE : phénylalanine

PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase

q. DHB : quinoïdes dihydrobioptérine

QI : quotient intellectuel

RCIU : retard de croissance intra utérin

RM : retard mental

SAD : Service Approvisionnement et Distribution

SFEIM : société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme

SR : sépiaptérine réductase

THB : tétrahydrobioptérine

TPH : tryptophane hydroxylase

UCD : unité commune de dispensation

BIBLIOGRAPHIE

1. ARTICLES DE PERIODIQUES

ABADIE V. Archives de Pédiatrie. Volume 14. Issue 6. Juin 2007, p. 607-609.

ABADIE V., BERTHELOT J., FEILLET F. et al. Archives de Pédiatrie. Volume 12. Issue 5. Mai 2005, p. 594-601.

ABADIE V., BERTHELOT J., FEILLET F. et al. Early Human Development. Volume 65. Issue 2. Décembre 2001, p. 149-158.

ABADIE V., DEPONDT J-L., BRESSON J. et al. Archives de Pédiatrie. Volume 8. Issue 4. Avril 2001, p. 397-406.

AHRING K., BELANGER-QUINTANA A., DOKOUPIL K. et al. Clinical Nutrition. Volume 28. Issue 3. Juin 2009, p. 231-236.

AMBROISE M. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ème édition. Ed Tec and Doc. 2007, 605p.

ANDERSON P., LEUZZI V. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 99. Supplement 1. 2010, p. 3-9.

ARDAILLOU R., LE GALL J-Y. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 35, 2007, p 367–374, 369.

BLAU N., VAN SPRONSEN J., LEVY H. The Lancet. Volume 376. Issue 9750. Octobre 2010, p. 1417-1427.

BLAU N., ERLANDSEN H. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 82. Issue 2. Juin 2004, p. 101-111.

BOUTRY C., BOS C., TOME D. Nutrition Clinique et Métabolisme. Volume 22. Issue 4. Décembre 2008, p. 151-160.

BOZON D., MATHIEU M., Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Volume 7. Issue 3. Juin 1992, p. 17-25.

BRIARD M-L. Archives de Pédiatrie. Volume 10. Supplement 1. Mai 2003, p. 19-21.

BROSS R., BALL R., CLARKE J., PENCHARZ P. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. Volume 278. Issue 2 41-2. Février 2000, p 195-201.

BRUMM V., BILDER D., WAISBREN S. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 99. Supplement 1. 2010, p. 59-63.

CHRIST S. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J. Hist. Neurosci.* 2003, p. 44-54.

CHRIST S., HUIJBREGTS S., DE SONNEVILLE L. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 99. Supplement 1. 2010, p 22-32.

DE PARSCAU L. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 4. Numéro 6. Novembre - Décembre 2001, p. 25-30.

DESPOIT J-C., MAILLOT F., DE ROUVRAY C. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Volume 24. Issue 3. Septembre 2010, p. 129-131.

DESPOIT J-C., MAILLOT F., DE ROUVRAY C. *Pratiques en nutrition*. N° 24. Octobre-Décembre 2010, p. 59-61.

DHONDT J-L. *Archives de Pédiatrie*. Volume 15. Issue 5. June 2008, p. 769-771.

DHONDT J-L., Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). *Archives de Pédiatrie*. Volume 17. Issue 10, Octobre 2010, p. 1394-1397.

DHONDT J-L., HAYTE J. *Annales de Biologie Clinique*. Volume 60. Numéro 2, Avril 2002, p. 165-71.

DOBROWOLSKI S., ELLINGSON C., COYNE T. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 91. Issue 3. Juillet 2007, p. 218-227.

ENNS G., KOCH R., BRUMM V. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 101. Issues 2-3, Novembre 2010, p. 99-109.

EWENCZYK C., ROZE E. *Revue Neurologique*. Volume 163. Issue 4. Supplement 1, Avril 2007, p. 162.

FARRIAUX J-P., DEBRABANDER A. Régime du phénylcétonurique. *Encycl Méd Chir. Pédiatrie*. 4-002-H-45, 2000, 8 p.

FARRIAUX J-P., TURCK D., SARDET A. et al. *Archives de Pédiatrie*. Volume 10. Supplement 1, Mai 2003, p 24-27.

FEILLET F. *Archives de Pédiatrie*. Volume 15. Issue 5, Juin 2008, p. 606-607.

FEILLET F. et al. *Eur J Pediatr*. 2004, p. 40-46.

FEILLET F. *La Presse Médicale*. Volume 35. Issue 3. Part 2, Mars 2006, p. 502-508.

FRANÇOIS L., GRENECHE M-O, GIRAUD M., OGIER DE BAULNY H. *Cahier Nutrition Diététique*. 35, 4, 2000.

- GAMEZ A., WANG L., CHRISTINEH N. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 91. Issue 4, Août 2007, p. 325-334.
- GENTILE J-K, TEN HOEDT A., BOSCH A. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 99. Supplement 1, 2010, p. 64-67.
- GILLES C., ROY S., OGIER DE BAULNY H. et al. *Journal de Pharmacie Clinique*. Volume 25. Numéro 3, Juillet-Août-Septembre 2006, p. 56-60.
- GOLDENBERG A., SAUGIER-VEBER P. *Pathologie Biologie*. Volume 58. Issue 5, October 2010, p. 331-342.
- HAMERS F., DOWNS A. *The Lancet*. Volume 364. Issue 9428, Juillet 2004, p. 83-94.
- HANKY W. et al. *I Early Human Development*. Volume 47, 1997, p87-96
- HANLEY W. *The American Journal of Medicine*. Volume 117. Issue 8. Octobre 2004, p. 590-595.
- INHER J. *Metab. Dis*. 20, 1997, p. 603– 604.
- KIM S., JUNG J., OH H. et al. *Clinica Chimica Acta*. Volume 365. Issues 1-2, Mars 2006, p 279-287.
- KOCH R., MOSELEY K., YANO S., et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 79. Issue 2. Juin 2003, p. 110-113.
- LABARTHE F., WILLOT S., ROULLET-RENOLEAU N. et al. Nutritional management of rare metabolic diseases in paediatrics. *Réanimation*. Volume 19. Issue 5, Septembre 2010, p. 441-447.
- LAMORIL J., BOGARD M., AMEZIANE N. et al. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 22. Issue 5. Octobre 2007, p. 282-297.
- LE BIHAN D., *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, n° 6, Juin 2003, p. 469–480.
- LE MOËL G., SAVEROT-DAUVERGNE A., GOUSSON T. et al. *Le statut vitaminique*. Éd. médicales internationales, 1998, 550 p.
- LEE P-J., RIDOU D., WALTER J., COCKBURN F. *Arch Dis Child*, 2005, p.143–146.
- LEVY H., MILANOWSKI A., CHAKRAPANI A. et al. *The Lancet*. Volume 370. Issue 9586. 2007, p. 504-510.
- LEVY H., GULDBERG P., GÜTTLER F. et al., *Pediatric Research*. Volume 49. Numéro 5, 2001, p. 636-642.
- MAILLOT F., DESPORT J-C., RIVOL M., PAS ENCORE PUBLIE parution en 2011.

MAILLOT F., LILBURN M., BAUDIN J. et al. La Revue de Médecine Interne. Volume 28. Supplement 1, Juin 2007, p. 77-78.

MAILLOT F., COOK P., LILBURN M., LEE P-J. J. Inherit Metab Dis, 2007, p.198–201.

MARTIN A., LAFAY L., VOLATIER J-L. Cahiers de Nutrition et de Diététique. Volume 39. Issue 1, Février 2004, p. 65.

MONNIER L., COLETTE C., Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 4. Issue 5, Octobre 2010, p. 537-542.

MOUSSARD C. Biochimie structurale et métabolique, 3e édition, 2006, 352 p.

PENROSE L. Lancet 226. 1935, p. 192–194.

PEYNE E., MEYER M., VASSON M-P. Nutrition Clinique et Métabolisme. Volume 20. Issue 1. Mars 2006, p. 26-40.

PORTA F., ROATO I., MUSSA A. et al. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 93. Issue 3. Mars 2008, p. 295-305.

SANTILLAN D, SANTILLAN M, HUNTER S. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Volume 201. Issue 3, Septembre 2009, p. 289.

SCRIVER C., BEAUDET A., SLY W. et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edn, 2001, p. 90-95.

SCRIVER C., LEVY H., BURTON B., CEDERBAUM S. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 94. Issue 4. Decembre 2007, p. 287-291.

SCRIVER, C., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edit, 2000, p. 57-60.

SERRE G., PLARD V., PRADERE J. et al. EMC – Psychiatrie. Volume 2. Issue 3. Août 2005, p. 238-245.

SFEIM. Concensus national des parts pondéral des fruits et légumes, 2009.

STRYER L., BERG J., TYMOCZKO J. Biochimie 5ème édition. 2003, p. 654-655.

SUCHER R., SCHROECKSNADEL K., WEISS G. Cancer Letters. Volume 287. Issue 1, Janvier 2010, p.13-22.

SUCHER R., SCHROECKSNADEL K., WEISS G. et al. Cancer Letters. Volume 287. Issue 1, Janvier 2010, p. 13-22.

TAPIERO H. Les oligo-éléments : prévention des maladies humaines. Éditions médicales et scientifiques EDK, 2005, p.53.

TEISSIER R., DE PARSCAU L. Archives de Pédiatrie. Volume 15. Issue 5, Juin 2008, p. 766-768.

THIOULOUSE E., BERTHE M-C., COUDERC R. Revue Francophone des Laboratoires. Volume 2010. Issue 425, Septembre-Octobre 2010, p. 53-64.

THONY B., AUERBACH G., BLAU N. Biochem J, 2000. p. 347-348.

VAN SPRONSEN J., ENNS G. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 99. Supplément 1. 2010, p. 90-95.

WANG L., GAMEZ A., SARKISSIAN C. et al. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 86. Issues 1-2, Octobre 2005, p. 134-140.

2. THESES:

LEMASSON D., Intérêt du dépistage de la phénylcétonurie : à propos de trois observations, Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 1989, 167 p.

3. RESSOURCES INTERNET :

ABADIE V. L'embryopathie phénylcétonurique. Encyclopédie orphanet, janvier 2004, disponible sur <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-PKU.pdf>, consulté le 21/01/2011.

AFSSAPS. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/0bb25b1e889a3945b00226272e8e01ed.pdf consulté le 20 janvier 2011.

ANALYSE DU GENE DE LA PAH disponible sur <http://www.pahdb.mcgill.ca>, consulté le 15 décembre 2010.

BILAN D'ACTIVITE DE L'AFDPHE disponible sur http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2009/doc/bilan_dactivite_2008_afdphe.pdf, consulté le 20 décembre 2010.

BONNARD A. L'aspartame, disponible sur <http://www.ensaia.inpl-nancy.fr/marie/web/ntic/pages/2008/bonnar.html>, consulté le 20 novembre 2010.

CHOCARNE P, FAGOT J-P, VERMILLARD V. pour l'Afssaps, Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique KUVAN®, 2010, disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/89a2040083f05c7332d9d973b0e50939.pdf, consulté le 3 février 2010.

CNAMT. Circulaire CIR-19/2008, disponible sur <http://www.mediam.ext.cnamts.fr/cgi-ameni/aurweb/ACIRCC/FICHE?131&FIC=2008/CIR-8-2008.PDF&TYPRECH=&SEL=O>, consulté le 05 janvier 2011.

Descriptif de Kuvan[®] disponible sur http://www.merckserono.fr/cm/m.merckserono_fr/fr/images/KUVAN.MLL.2010-07-21_tcm847_58903.pdf, consulté le 12 février 2011.

Descriptif de PKU Anamix[®] disponible sur http://manage.nutricia.com/uploads/documents/PKU_Anamix_Infant.pdf consulté le 2 février 2010.

Descriptif des produits Vitaflo[®] disponible sur <http://vitaflousa.com/Resources//8/o/v/PKU%20express%20&%20gel%20recip%20-%20French%20version.pdf> consulté le 2 février 2010.

HAS. Avis de la Commission de la transparence du 4 février 2009 sur Kuvan[®], disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_757307/kuvan, consulté le 3 février 2011.

HAS, Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf, consulté le 15 décembre 2010.

Laboratoire d'informatique médicale disponible sur www.med.univ-rennes1.fr, consulté le 10 décembre 2010.

La phénylcétonurie au Canada disponible sur www.canpku.org, consulté le 12 décembre 2010.

LES FEUX FOLLETS disponible sur <http://www.phenylcetonurie.org/>, consulté le 13 novembre 2010.

Maurin N., Sarles J. Le dépistage néonatal disponible sur <http://www.univ-st-etienne.fr/lbti/acomen/revue/2001/pdf4/sarles.pdf> consulté le 8 février 2011.

RCP de Kuvan[®] disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000943/WC500045038.pdf, consulté le 12 décembre 2010.

Site de l'AFDPHE disponible sur <http://www.afdphe.fr>, consulté le 12 janvier 2011.

Site de l'APEP disponible sur www.a pep-pcu.ch/, consulté le 22 février 2011.

Site d'information sur la PCU de Merk Serono[®] disponible sur <http://www.pku.com/fr/>, consulté le 01 décembre 2010.

Site les enfants du jardin disponible sur www.lesenfantsdujardin.fr/, consulté le 22 février 2011.

Site de Mead and Jonhson[®] disponible sur <http://www.mjn.com> consulté le 2 février 2010.

Site de Milupa[®] disponible sur <http://www.milupa-metabolics.com> consulté le 2 février 2010.

Site de Nutricia[®] disponible sur <http://nutrition.nutricia.com/pku/> consulté le 2 février 2010.

Site de SHS[®] disponible sur <http://www.shsna.com> consulté le 2 février 2010.

Site de Taranis Nutrition[®] disponible sur <http://www.taranis-nutrition.com> consulté le 2 février 2010.

VIDAL, descriptif de Kuvan[®] disponible sur <http://www.vidal.fr/Medicament/kuvan-90886.htm> consulté le 10 janvier 2010.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	13
II. HISTORIQUE DE LA MALADIE.....	14
III. ASPECT BIOCHIMIQUE.....	18
III.1. Métabolisme de la phénylalanine.....	18
III.1.1. La voie principale.....	18
III.1.2. Les voies secondaires.....	21
III.2. Les anomalies du métabolisme.....	23
III.2.1. Anomalie de PAH.....	24
III.2.2. Anomalie de la synthèse ou de la régénération du BH4.....	25
IV. EPIDEMIOLOGIE.....	28
V. GENETIQUE.....	30
VI. PHYSIOPATHOLOGIE.....	36
VII. ASPECT CLINIQUE.....	38
VII.1. La phénylcétonurie non traitée.....	38
VII.2. La phénylcétonurie dépistée et traitée.....	39
VII.2.1. Troubles neurologiques et psychologiques.....	39
VII.2.2. La croissance et la nutrition.....	40
VII.2.3. Pathologies osseuses.....	41
VIII. DIAGNOSTIC : LE DEPISTAGE NEONATAL.....	42
VIII.1. Mis en place du dépistage néonatal.....	42
VIII.2. Organisation du dépistage néonatale.....	44
VIII.3. Réalisation du dépistage : le test de Guthrie.....	44
VIII.3.1. Historique	44
VIII.3.2. Réalisation.....	45
VIII.4. Le diagnostic différentiel.....	48
VIII.5. Le diagnostic des adultes.....	48
IX. PRIS EN CHARGE APRES LE DEPISTAGE.....	49
IX.1. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage.....	49
IX.2. Les examens réalisés.....	52
IX.2.1. Le contrôle de la phénylalaninémie.....	52
IX.2.2. Le dosage des biop térines urinaires et de l'activité de la DHPR.....	52

IX.2.3. Le bilan hépatique et la chromatographie des acides aminés plasmatiques.....	53
IX.2.4. Le test à la tétrahydrobioptérine (BH4).....	53
IX.3. Prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie modérée permanente...	54
IX.3.1. Test de charge en phénylalanine.....	54
IX.4. Le génotypage.....	55
IX.5. La mise en place du régime.....	55
IX.6. Les formalités administratives.....	56
X. LE REGIME DES PHENYLCETONURIQUES.....	57
X.1. Les apports nutritionnels spécifiques de l'enfant phénylcétonurique.....	57
X.1.1. Apports énergétiques.....	57
X.1.2. Apports lipidiques.....	57
X.1.3. Apports glucidiques.....	58
X.1.4. Apports en fibres.....	58
X.1.5. Apports protéiques.....	58
X.1.6. Apports en phénylalanine.....	58
X.1.7. Apports en tyrosine.....	59
X.1.8. Apports en vitamines, sels minéraux et oligoéléments.....	59
X.2. Aliments utilisés dans le régime.....	61
X.2.1. Aliments naturels.....	61
X.2.1.1. Aliments strictement interdits.....	62
X.2.1.2. Aliments permis à volonté.....	63
X.2.1.3. Aliments contrôlés.....	64
X.2.2. Substituts protéiques.....	65
X.2.2.1. Hydrolysats de protéines.....	65
X.2.2.2. Mélanges d'acides aminés.....	65
X.2.2.2.1. De la naissance à un an.....	68
X.2.2.2.2. D'un à huit ans.....	68
X.2.2.2.3. De huit ans jusqu'à l'âge adulte.....	71
X.2.3. Les produits hypoprotidiques.....	74
X.3. Le systèmes de conversion alimentaire : le système des parts pondérales	75
X.4. Choix du régime.....	78
X.4.1. Chez le nourrisson.....	78
X.4.2. À partir du quatrième mois.....	79
X.4.3. La diversification alimentaire après six mois.....	79

X.4.4. D'un à huit ans.....	80
X.4.5. De huit à quatorze ans.....	80
X.4.6. Adolescents et jeunes adultes.....	80
X.4.7. Exemples de repas.....	81
X.5. Difficultés posées par le régime.....	81
X.5.1. Prise en charge et modalités administratives.....	81
X.5.1.1. La prise en charge des produits sur avis du Service médical.....	81
X.5.1.2. Les produits concernés.....	81
X.5.1.3. La facturation des ADDFMS.....	82
X.5.1.4. Dérogation à la règle de la délivrance du traitement pour une durée d'un mois.....	82
X.5.1.5. Frais de port ou de transport.....	83
X.5.2. Durée du régime et efficacité du traitement.....	83
X.5.3. Facteurs influençant la compliance au régime.....	83
X.5.3.1. La prise des substituts protéiques.....	84
X.5.3.1.1. Moment de la prise.....	84
X.5.3.1.2. Forme galénique et goût.....	84
X.5.3.2. L'impact social du régime.....	84
X.6. Conclusion.....	85
XI. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	86
XI.1. Le chlorhydrate de saproptérine.....	86
XI.1.1. Forme	86
XI.1.2. Composition	87
XI.1.3. Indications.....	97
XI.1.4. Mécanisme d'action.....	88
XI.1.5. Posologie.....	88
XI.1.6. Détermination de la réponse	89
XI.1.7. Mode d'administration.....	90
XI.1.8. Contre-indications.....	90
XI.1.9. Groupe particulier de patients.....	90
XI.1.10. Interactions.....	91
XI.1.11. Grossesse et allaitement.....	91
XI.1.12. Effets indésirables.....	91
XI.1.13. Surdosage.....	92
XI.1.15. Les études.....	92

XI.1.15.1. Descriptif.....	92
XI.1.15.2. Résultats.....	93
XI.2. Les acides aminés neutres.....	94
XI.3. Les futurs traitements.....	94
XII. LE SUIVI.....	98
XII.1. Le suivi clinique.....	98
XII.2. Le suivi para-clinique.....	99
XII.2.1. Contrôle des taux sanguins de phénylalanine.....	99
XII.2.2. Bilan nutritionnel.....	99
XII.2.3. Ostéodensitométrie.....	100
XII.2.4. Imagerie.....	100
XII.3. Suivi du développement neurocognitif.....	100
XIII. L'EMBRYOPATHIE PHENYLCETONURIQUE.....	102
XIII.1. Description clinique.....	102
XIII.2. Etiologie.....	103
XIII.3. Prise en charge de la grossesse.....	103
XIII.3.1. Prévention.....	104
XIII.3.2. En cas de désir de grossesse.....	104
XIII.3.3. Les besoins nutritionnels spécifiques de la femme enceinte.....	105
XIII.3.3.1. Les besoins protéiques.....	106
XIII.3.3.2. Les besoins en vitamines et micronutriments.....	109
XIII.4. Le suivi de la grossesse.....	110
XIV. ASSOCIATIONS	112
XIV.1. L'AFDPHE.....	112
XIV.2. Les feux follets.....	112
XIV.3. L'APEP.....	113
XIV.4. Les enfants du jardin.....	113
XV. CONCLUSION.....	114
ANNEXES.....	115
ABREVIATIONS.....	132
BIBLIOGRAPHIE.....	133

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.