



LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Mémoire présenté par :

Docteur SKALLI HOUSSAINI KHADIJA

Née le 08/01/1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN
MEDECINE

OPTION : Pédiatrie

Professeur HIDA Moustapha
Chef de Service de pédiatrie
Hôpital Mère - Enfant
CHU HASSAN II - FES

Sous la direction de Professeur SANAE CHAOUKI

Rapporteur : Professeur ILHAM TADMOURI

Dr Sana CHAOUKI
Professeur de Pédiatrie
Service de Pédiatrie
CHU Hassan II - FES

Session de Juin 2022

Dr. Tadmouri Ilham
Professeur assistant
Service de Pédiatrie
CHU Hassan II - Fes

DEDICACES ET REMERCIMENTS

À ma chère famille

Je dédie ce travail à ma petite et grande famille qui ont toujours subvenu à mes besoins inconditionnellement ; qui m'ont aidé à surmonter les moindres obstacles qui me croisaient et qui m'ont appris la moralité, les principes mais aussi l'optimisme et la foi. Ma gratitude et mon amour pour vous ne peuvent être exprimés.....Que dieu vous bénisse, vous garde et vous éclaire la voie du paradis

À mon adorable mari. Hamza

Tu m'as procuré les plus beaux souvenirs de ma vie, Je suis très chanceuse de t'avoir à mes côtés. Je t'aime énormément

À mes chères amies

Qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnées durant mon chemin d'études supérieures.

A notre Maître Monsieur Mustapha HIDA

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre service. J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos qualités professionnelles et personnels ont fait de vous un grand maître de pédiatrie mais surtout un deuxième père pour nous tous. Ainsi vous serez toujours à nos yeux l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession et l'idole de l'art de l'écoute, l'attention et l'affection. Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre Maître Monsieur Samir ATMANI

Cher Maître, vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail. Je ne saurai vous remercier suffisamment pour votre aide précieuse et votre présence. Vos qualités humaines et pédagogiques nous ont énormément touchées. Nous vous remercions vivement. Je ne pourrai vous remercier assez pour votre encadrement et enseignement durant ma formation en pédiatrie.

Veillez croire, monsieur, en l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre Maître Madame Sana CHAOUKI

Votre gentillesse, disponibilité et compétences méritent toute admiration.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent le respect de tous. Je saisi cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude et mon profond respect.

A notre Professeur Madame Mounia IDRISSE

Nous vous remercions professeur pour votre patience votre gentillesse, votre extrême courtoisie, et tout le savoir que vous nous avez généreusement transmis ainsi que vos qualités humaines qui nous ont énormément touchées. Je vous remercie pour votre encadrement et disponibilité depuis mon passage d'externat jusqu'à ma soutenance de thèse et puis mon cursus de résidanat. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance.

A notre Maître Madame Sara BÈNMILLOU :

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous. Je suis très touchée par votre courtoisie et le dévouement avec lequel vous nous avez encadré tout au long de notre formation. Vous avez guidé nos pas et illuminé nos chemins vers le savoir. Veuillez trouver ici, l'expression de ma sincère gratitude et de mon grand respect.

A notre Maître Madame Sana ABOURAZZAK :

Au cours de mon parcours de résidanat j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre humanisme. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre maître madame Souilmi FZ

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

*A l'équipe de néonatalogie nos Maîtres Pr Fouzia HMAMI, Pr Widad KOJMANE, et
Pr Meriem ERRADI*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude à mes
professeurs Pr HMAMI, Pr KOJMANE, Pr ERRADI pour leur disponibilité, leur
générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos
compétences professionnelles, vos qualités d'enseignants font de vous de grands pédiatres
et des exemples à suivre.*

A notre Maître Professeur HIBI Mohammed

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre Maître Professeur TADMORI Ilham

Je vous remercie pour votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

PLAN

PLAN.....	9
INTRODUCTION.....	14
PARTIE THEORIQUE.....	16
I. HISTORIQUE DE LA MALADIE :.....	17
II. EPIDEMIOLOGIE :.....	18
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	19
A. METABOLISME :.....	19
B. TISSUS EXPRIMANT LA PAH :.....	20
C. PHYSIOPATHOLOGIE :.....	21
IV. GENETIQUE :.....	23
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	24
A. LA PHENYLCEONURIE NON TRAITEE :.....	24
B. LA PHENYLCEONURIE DEPISTEE ET TRAITEE :.....	27
C. LA PHENYLCEONURIE MATERNELLE :.....	28
VI. DIAGNOSTIC POSITIF:.....	29
A. DEPISTAGE NEONATAL:.....	29
B. LE DEPISTAGE ORIENTE DE LA PCU :.....	29
C. ORGANISATION DU DEPISTAGE NEONATAL : MODELE FRANÇAIS.....	30
1. Réalisation du dépistage de l'hyperphénylalaninémie : LE TEST DE GUTHRIE.....	31
2. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage :.....	33
3. Dépistage des déficits du métabolisme de BH4 :.....	34
4. Bilan hépatique et dosage des acides aminés :.....	36
5. Génotypage :.....	36
6. Test de charge au BH4 :.....	36
VII. CLASSIFICATION :.....	40
VIII. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :.....	40
IX. TRAITEMENT DE LA PHENYLCEONURIE :.....	41
A. LE REGIME DES PHENYLCEONURIQUES :.....	41
B. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :.....	45

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

I. Suivi :	49
A. OBJECTIFS :	49
B. SUIVI CLINIQUE :	49
C. SUIVI DU DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE :	50
D. SUIVI PARA-CLINIQUE :	50
E. LE RYTHME DE SUIVI :	53
PARTIE PRATIQUE	55
II. INTRODUCTION :	56
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES :	56
A. DESCRIPTION DE L'ETUDE :	56
B. COLLECTE DES DONNEES :	57
IV. Observations	58
V. Résultats :	61
A. Etude Epidémiologique :	61
B. Etude des cas :	62
VI. DISCUSSION :	66
VII. PERSPECTIVES D'AVENIR DU TRAITEMENT DE LA PCU :	69
A. La PAL: phénylalanine amoniac lyase :	69
B. La thérapie génique :	70
C. Les molécules chaperones :	71
D. La transplantation hépatique :	71
E. Thérapie par les microbes :	72
F. Thérapie par ARNm :	72
CONCLUSION	76
RESUME	78
RÉFÉRENCES	83

Liste des tableaux

Tableau 1: La Prévalence de la PCU dans les principaux pays d'Europe19

Tableau 2: Complications évolutives de la PCU avec l'âge26

Tableau 3. Tolérances journalières de phénylalanine selon l'âge41

Tableau 4. Résumant la composition du régime.42

Tableau 5. Régime des phénylcétonuriques, poids des légumes frais crus épluchés ou cuits (système des parts pondérales).....44

Tableau 6. Calcul de la dose de Kuvan® par rapport au poids46

Tableau 7: les effets indésirables du Kuvan® (HAS, 2009)48

Tableau 8. Objectifs du taux de PHE en fonction de l'âge50

Tableau 9. Le rythme du suivi des patients de la naissance à 12ans 8554

Tableau 10. Le rythme du suivi des patients de 12 ans à 18 ans (hors grossesse)54

Tableau 11. Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU74

Tableau 12. Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU.....75

Liste des figures

Figure 1:Voie métabolique de la phénylcétonurie 15	20
Figure 2:Carte de Guthrie. (AFDPHE, 2009)	32
Figure 3:Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3 (HAS, 2010).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4:Algorithme de dépistage de la PCU chez le nouveau-né 44	39
Figure 6:Structure moléculaire du Kuvan® (Dichlorhydrate de saproptérine).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7:Répartition des patients selon le sexe.....	61
Figure 8:Répartition selon la présence ou non de la consanguinité	62
Figure 9:Différentes manifestations cliniques.....	63
Figure 10:Signes physiques.....	63
Figure 11:Image d'un enfant atteint PCU montrant : Cheveux blonds et peau pâle	65

INTRODUCTION

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Elle est due généralement à des mutations du gène codant la phénylalanine hydroxylase (PAH) qui transforme la phénylalanine (Phé) en tyrosine. Depuis le début des années 1970, la PCU est diagnostiquée, en France par un dépistage néonatal systématique. La prévalence varie dans le monde entier, avec une moyenne d'environ 1/10 000 nouveau-nés.

La perte d'activité enzymatique de la PAH mutée est à l'origine d'une augmentation du taux de Phé plasmatique. En fonction de sa concentration dans le sang, la Phé traverse la barrière hémato-encéphalique entraînant une atteinte neurologique sévère (retard mental irréversible, épilepsie, microcéphalie, troubles autistiques, syndromes psychiatriques) et une dépigmentation cutané-phanérienne accompagnée d'eczéma. Ces troubles cutané-phanériens sont liés à un déficit en mélatonine qui est un métabolite secondaire de la tyrosine.

Le diagnostic précoce repose sur le dépistage néonatal, la forme la plus courante est la PCU classique, qui se caractérise par des symptômes graves. Certains patients présentant un phénotype léger répondent à la tétrahydrobioptérine (BH4), le cofacteur de l'hydroxylation de la phénylalanine.

La restriction alimentaire de la phénylalanine est le pilier du traitement. Il existe également des traitements pharmacologiques, tels que la tétrahydrobioptérine. La prise en charge de la PCU nécessite un programme d'orientation efficace vers des services métaboliques spécialisés, de nouvelles thérapies qui améliorent l'observance et la qualité de vie des patients, et un suivi consistant en une surveillance métabolique et nutritionnelle et en un contrôle des comorbidités potentielles.

PARTIE THEORIQUE

I. HISTORIQUE DE LA MALADIE :

La découverte de la Phénylcétonurie remonte à 1934 et est attribuée à Asborn Fölling, médecin et biochimiste à l'Institut de Physiologie d'Oslo. Cette année-là, il est contacté par un couple au sujet de leurs deux enfants qui présentent un retard mental. L'aînée, âgée de six ans, présente des troubles du langage manifestes avec une impossibilité de formuler des phrases complètes. Son frère, âgé de quatre ans, ne peut pas tenir sa tête droite, ne communique que par des sons et des cris, et présente un nystagmus permanent. L'examen clinique de Fölling n'apporta pas plus d'élément. Les parents décrivaient également une odeur gênante émanant des deux enfants, qui amènera Fölling à effectuer une recherche de corps cétoniques dans les urines avec du chlorure de fer. Fölling travailla pendant plusieurs mois à essayer d'isoler la substance responsable de cette réaction chimique, et finalement, il réussit à isoler le phénylpyruvate [1.2].

Asborn Fölling émettra alors l'hypothèse que le retard mental des deux enfants est lié à la présence du phénylpyruvate, un acide organique issu de la désamination oxydative de la phénylalanine, dans les urines. Il se mettra alors à collecter l'urine de plusieurs centaines de jeunes patients, présentant un retard mental, au sein d'une institution d'Oslo. Il isola huit autres patients présentant la même anomalie que les deux frères. Il remarqua également que ces personnes présentaient une peau claire, de l'eczéma, et des troubles de la marche.

Le premier test de dépistage de la Phénylcétonurie est mis au point par le Docteur Willard Centerwall en 1957 [3]. Ce test consistait à verser du chlorure de fer sur les couches mouillées; si l'urine devenait verte, le test était positif. En 1962, Robert Guthrie, microbiologiste américain, mis au point une méthode plus facile de dépistage chez les nouveau-nés consistant à rechercher une hyperphénylalaninémie sur un

simple dépôt de gouttelettes de sang sur un papier buvard [4]. Suite à cette découverte, plusieurs pays mettront en place un dépistage généralisé de tous les nouveau-nés, dont la France en 1972. Il s'agit de la première pathologie en France qui bénéficiera d'un dépistage systématique à la naissance.

II. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence de la Phénylcétonurie varie à travers le monde. En Europe elle est comprise entre un cas sur 3000 et un cas sur 30000 naissances selon les pays. (Tableau 1)

En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. En Asie, la prévalence est plutôt faible avec une naissance sur 70000 au Japon [8], une sur 200000 en Thaïlande [9]. et entre une sur 15000 et une sur 105000 selon les régions en Chine [10.11]. Aux Etats Unis elle est d'environ une naissance sur 15000 [12], et en Amérique Latine elle varie entre un cas pour 25000 et un cas pour 50000 naissances [13]. Il semble qu'en Afrique la maladie soit assez rare [12].

Les pays avec une forte consanguinité ont une prévalence plus forte, comme en Turquie avec environ un cas sur 4000 naissances [6]. La Finlande a le taux le plus bas d'Europe avec un cas pour 100000 naissances [7]. Au Maroc, on ne dispose pas encore de données épidémiologique

Tableau 1: La Prévalence de la PCU dans les principaux pays d'Europe [5].

PAYS	PREVALANCE
France	1/17 292
Angleterre	1/10 000
Italie	1/3 654
Espagne	1/6 532
Allemagne	1/8 553
Irlande du Nord	1/4 500

III. PHYSIOPATHOLOGIE

A. METABOLISME :

La phénylalanine plasmatique a 2 origines : exogène et endogène. Il s'agit d'un acide aminé essentiel qui permet ensuite la synthèse des protéines de l'organisme. On la trouve dans tous les aliments communs notamment les viandes et poissons, œufs, produits laitiers, céréales et légumineuses, et en faible quantité dans les légumes et les fruits.

La phénylcétonurie est liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase (PAH) dont le fonctionnement nécessite la présence d'un cofacteur, la tétrahydro- bioptérine (BH4). Ce cofacteur est également nécessaire au fonctionnement de la tyrosine hydroxylase (TH) et de la tryptophane hydroxylase (TPH). Une insuffisance de PAH entraîne une hyperphénylalaninémie isolée. Une réduction de la synthèse du BH4 (liée à des déficits en guanosine triphosphate cyclohydrolase [GTPCH], pyruvoyl-tétrahydrobioptérine synthase [PTPS] et sépiaptérine réductase [SR]) ou de son recyclage (lié au déficit en ptérine-4a-carbinolamine déshydrogénase [PCD] et

LA PHENYLCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

dihydroptéridine réductase [DHPR]) seront à l'origine d'une hyperphénylalaninémie mais également d'un déficit en neurotransmetteurs. Une molécule chaperonne (DNAJC12) est également nécessaire au bon fonctionnement de ces trois hydroxylases. L'acide homovanillique (HVA) et l'acide 5-hydroxylindolacétique (5HIAA) sont deux métabolites issus de la voie de la dopamine et de la sérotonine.

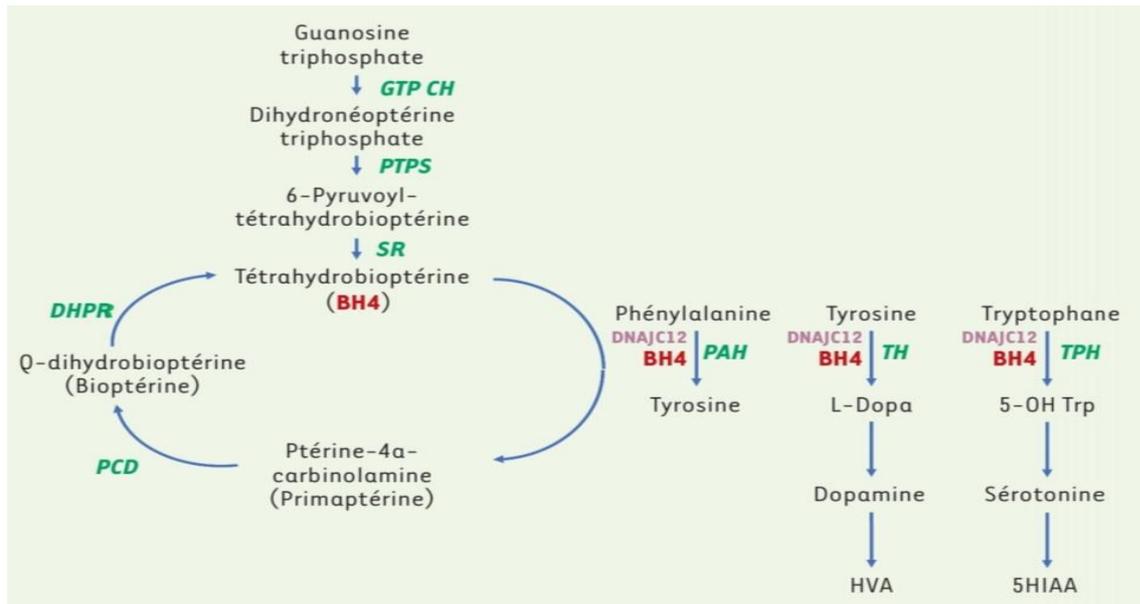


Figure 1:Voie métabolique de la phénylcétonurie [15].

B. TISSUS EXPRIMANT LA PAH :

La PAH est l'objet d'une expression ciblée au sein de l'organisme chez les mammifères. On a d'abord pensé que cette expression se limitait au parenchyme hépatique. Il a ensuite été démontré par Northern Blot, immunohistochimie et essai enzymatique que si elle est principalement exprimée par les hépatocytes, la PAH l'est aussi de manière significative par le parenchyme rénal. Globalement, 80% de l'activité phénylalanine hydroxylase est à attribuer au foie pour 20% au rein.

C. PHYSIOPATHOLOGIE :

La phénylalanine est un acide aminé (AA) essentiel précurseur de la tyrosine qui est indispensable à la synthèse protéique. En situation d'excès, cet acide aminé est catabolisé via la voie métabolique de dégradation de la tyrosine (Figure 2).

En cas de déficit en PAH, la concentration sanguine de Phé augmente. Son passage en excès dans le cerveau, au niveau de la barrière hémato-méningée via le transporteur LAT1 (large neutral amino acid transporter, commun à l'ensemble des AA neutres)¹⁶, est responsable de la toxicité cérébrale que l'on observe au cours de la PCU. La Phé altère la neurotransmission et le fonctionnement cérébral par un effet toxique direct, ou en inhibant certaines enzymes clés du fonctionnement cérébral.

Cette augmentation de concentration de Phé est accompagnée d'un déficit dans le cerveau des autres AA essentiels dont la pénétration intracérébrale est inhibée par compétition vis-à-vis de leur transporteur commun LAT1. Ce déficit secondaire en AA essentiels va ainsi altérer la capacité de synthèse protéique intracérébrale [16]. Le déficit en PAH entraîne également une diminution de tyrosine disponible, un AA précurseur de certains neurotransmetteurs (dopamine et catécholamines) dont le déficit participe à la pathogénie de la PCU [17]. L'accumulation de phénylpyruvate dans la sueur et les urines peut être à l'origine d'une odeur caractéristique dite « de souris » ou « de moisi ».

Le contrôle des taux de Phé plasmatique qui conditionnent l'atteinte cérébrale, constitue donc le fondement de la prise en charge. On observe en effet une perte de quotient intellectuel (QI) entre 1,9 à 4,1 points par 100 $\mu\text{mol/L}$ d'augmentation chronique de la Phé plasmatique [18].

LA PHENYLCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Les troubles de la tétrahydrobioptérine associés à l'hyperphénylalaninémie et au déficit en amines biogènes comprennent le déficit en GTP cyclohydrase 1 (GTPCH), le déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS), le déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR) et le déficit en ptérine -4a- carbinolamine déshydratase (PCD). La dystonie répondant à la dopa (DRD), due à une forme dominante de déficit en GTPCH, et le déficit en sépiaptérine réductase (SR), entraînent également un déficit en amines du SNC mais sont associés à une PHE sanguine normale (bien que l'HPA puisse se produire dans la DRD après une charge en PHE).

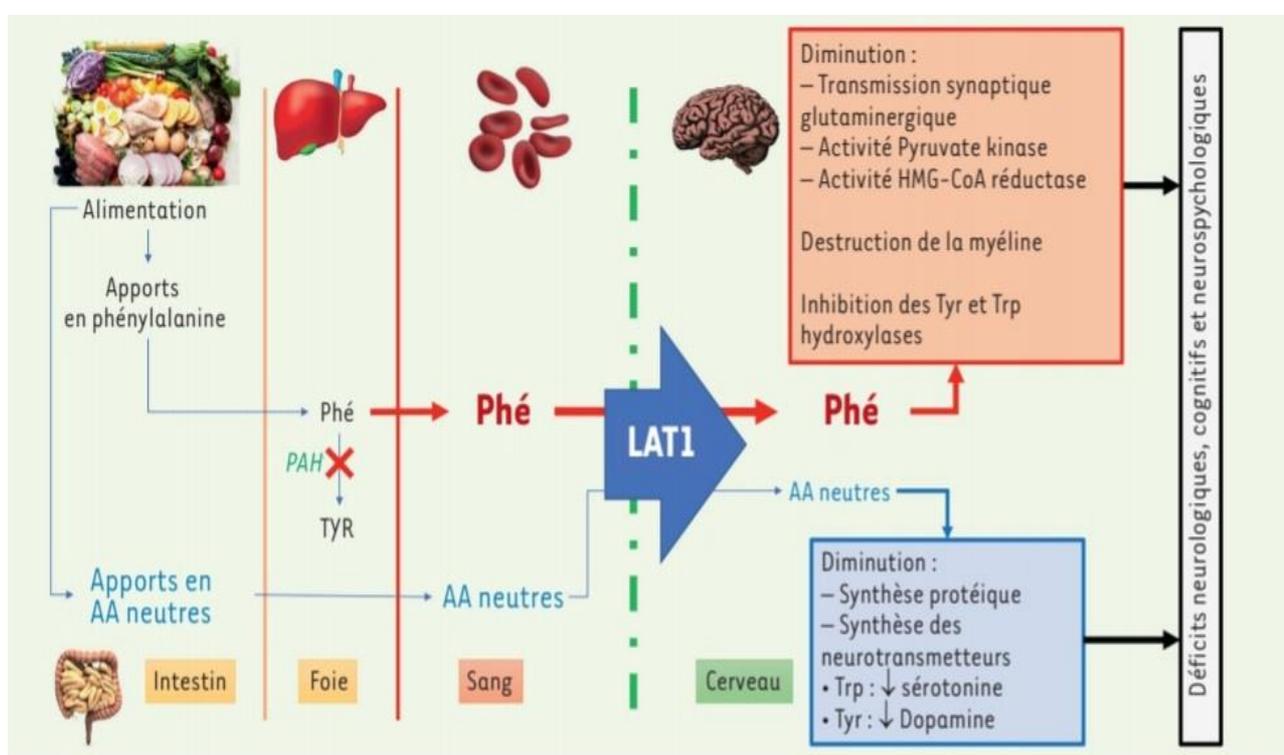


Figure 2 : Physiopathologie de la phénylcétonurie [15].

IV. GENETIQUE :

La phénylalanine hydroxylase (PAH) est une protéine tétramérique formée de 4 sous-unités identiques. Les mutations du gène PAH, situé sur le chromosome 12 (12q24.1), sont à l'origine de la PCU. Près de 1 200 mutations différentes touchant ce gène ont été décrites. Parmi celles-ci, sur 832 variants, 58,5 % sont des mutations faux sens, 22,7 % des délétions, 10,4 % des mutations au niveau des sites d'épissage, 6,1 % des mutations non-sens, 2,0 % des insertions et 0,1 % des duplications. Chacune de ces mutations affecte différemment la liaison de la PAH à son cofacteur, le BH4, allant de l'absence de sensibilité jusqu'à une restauration complète de l'activité enzymatique de l'enzyme mutée.

Le phénotype des patients varie ainsi selon le type de mutations et en fonction de leurs conséquences fonctionnelles sur la protéine. L'activité de la PAH dépend du niveau sérique de Phé et du taux de BH4 disponible. Chaque variant de l'enzyme à l'état homozygote ou hétérozygote composite a une activité propre qui est modulée en fonction des taux de Phé plasmatique et de BH4. Une analyse de l'activité enzymatique en fonction des taux de Phé et de BH4 a été réalisée in vitro pour les génotypes les plus fréquents. Cette étude a montré que chaque génotype génère une réactivité particulière au BH4. En conséquence, chaque patient présentant une PCU devrait bénéficier d'un diagnostic moléculaire du gène PAH pour adapter au mieux sa prise en charge.

En effet, la présence de deux mutations du gène rendant la PAH sensible à son cofacteur (mutations dites sensibles) se traduit par une réponse de 100 % au traitement par BH4, alors que la présence de deux mutations rendant insensible la protéine à son cofacteur rend inefficace la stratégie thérapeutique fondée sur l'apport de BH4. Pour les patients porteurs d'une mutation sensible et d'une mutation non sensible (ou de sensibilité inconnue), un test de charge au BH4 sera nécessaire pour déterminer si le patient est répondeur ou non au traitement [19].

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

A. LA PHENYLACETONURIE NON TRAITEE :

Avec la mise en place du dépistage néonatal généralisé, ce tableau clinique est exceptionnel. Toutefois certains nouveau-nés peuvent échapper au dépistage (erreur de rendu de dépistage, enfants nés dans des pays où le dépistage n'existe pas). En l'absence de régime adapté, ces enfants vont présenter les troubles suivants :

- Les troubles neurologiques graves avec au premier plan un retard mental le plus sévère ($QI \leq 50$) associé ou non à une microcéphalie [20]. Le retard mental s'accompagne généralement de troubles de la marche avec hypertonie pyramidale associé à un tremblement d'attitude des membres supérieur parfois invalidant [20]. Des tableaux extrapyramidaux, notamment dystoniques sont plus rarement observés et sont généralement la conséquence d'un déficit en BH4 [21]. Près de la moitié des enfants non traités développe de l'épilepsie généralisée [22].

- Les troubles psychiatriques : notamment des troubles du comportement, hyperactivité, auto agressivité et souvent un trouble autistique. Plus rarement il existe des symptômes psychotiques avec des tableaux proches de la schizophrénie [23].
- Les troubles des phanères, avec hypopigmentation globale, étaient fréquemment observés dans les formes non traitées de Phénylcétonurie de l'enfant. Ils sont secondaires au déficit en mélanine, lui-même conséquence du déficit en tyrosine. Ces enfants ont généralement la peau très pâle, les cheveux blonds et les yeux bleux [20]. Un eczéma peut se voir chez 20 - 30 % des cas.

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Tableau 2: Complications évolutives de la PCU avec l'âge [34].

	Âge de survenue	Étiologie	Réversibilité	Sévérité
Retard mental	0 – 10 ans	Diagnostic tardif ↓↓↓ Compliance	Non	++++
Autisme	0 – 10 ans	Diagnostic tardif ↓↓↓ Compliance	Non	++++
Épilepsie	0 – 10 ans	Diagnostic tardif ↓↓↓ Compliance	Non	++++
Dépigmentation	0 – 10 ans	Diagnostic tardif ↓↓↓ Compliance	Oui	++++
Troubles de l'humeur	10 ans – adulte	Relâchement régime	Oui	++
Leucopathie IRM	Adulte	↑↑ Phé intracérébrale	Oui	+/- ?
Ostéoporose	10 ans – adulte	Carence protéique	Oui	+
Obésité	10 ans – adulte	Multifactorielle	+/-	+
Déficits nutritionnels*	Tout âge	Régime végétarien Carences	Oui	+/-
B12	Tout âge	Carence d'apport	Oui	++
Zinc	Tout âge	Pb biodisponibilité	Oui	+
Sélénium	Tout âge	Pb biodisponibilité	Oui	+
Embryofœtopathie	Au cours de la grossesse	Absence de contrôle métabolique	Non	++++
Excès nutritionnels	Tout âge	Dose élevée de substitut d'AA	Oui	+/-
Folates	Tout âge	Excès de folates dans les substituts	Oui	+/-

B. LA PHENYLACETONURIE DEPISTEE ET TRAITEE :

L'instauration précoce d'un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine et une supplémentation en acides aminés permettent un développement psychomoteur normal chez l'enfant²⁵. Néanmoins, même chez les patients traités précocement il n'est pas rare d'observer, pendant le développement et à l'âge adulte, des manifestations neurologiques et psychiatriques plus discrètes.

- Les troubles neurologiques : il est possible d'observer chez 10 à 30% des patients un tremblement fin d'attitude touchant généralement les membres supérieurs, aggravé par le stress et les émotions. A l'examen clinique il n'est pas rare de retrouver des réflexes vifs aux quatre membres sans autre signe pyramidal et sans que le patient n'ait de difficultés de marche [26]. En revanche, les carences vitaminiques liées au régime, en particulier pour les vitamines B12, peuvent entraîner des troubles neurologiques graves [27], notamment un tableau de sclérose combinée de la moelle associant une tétraparésie spastique et des troubles de la sensibilité profonde.
- Les troubles psychologiques : il existe souvent des altérations légères du fonctionnement intellectuel [28.29]. On observe aussi fréquemment des symptômes psychiatriques à partir de l'adolescence, parfois sévères. Les troubles de l'humeur, en particulier la dépression, sont au premier plan et toucheraient environ 25% des adultes traités, majoritairement les femmes [30]. Les manifestations anxieuses sont fréquentes (entre 20 et 25%), et sont de type anxiété généralisée, phobie, crises de paniques. Plus rarement ces individus peuvent présenter des symptômes psychotiques, mais un régime adapté permet généralement de prévenir ces troubles [30].

- Les troubles de la croissance et d'une augmentation de l'indice de masse corporelle. Chez l'adulte, il existe un risque d'ostéopénie, voire d'ostéoporose [32], notamment par carence en calcium et en vitamine D, qui impose une surveillance régulière de la densité minérale osseuse [33]. Ces troubles sont prévenus par la supplémentation systématique en acide aminés, vitamines, minéraux et oligoéléments.

C. LA PHENYLACETONURIE MATERNELLE :

Les enfants nés de mères souffrant de PCU risquaient de subir les effets tératogènes de la PHE, les concentrations élevées de PHE sont associées à un syndrome distinct : dysmorphisme facial, microcéphalie, retard de développement et difficultés d'apprentissage, et cardiopathie congénitale. D'autres malformations peuvent également se produire à une fréquence plus élevée que prévue, par exemple une fente labiale et palatine, une atrésie œsophagienne, des fistules trachéo-œsophagiennes, une malrotation intestinale, une extrophie vésicale et des anomalies oculaires.

Il est recommandé que les femmes atteintes de PCU commencent un régime pré-conceptuel pour se protéger contre ces effets. L'étude collaborative nord-américaine et allemande sur la PCU maternelle a examiné l'issue de 572 grossesses chez 382 femmes atteintes d'hyperphénylalanine. Il a été constaté que les résultats optimaux se produisent lorsque la PHE dans le sang maternel entre 120 à 360 $\mu\text{mol/l}$. Les données britanniques ont examiné 228 grossesses et ont constaté que le régime préconceptuel améliorait le périmètre crânien à la naissance, le poids à la naissance et le développement neuro psychomoteur.

VI. DIAGNOSTIC POSITIF:

A. DEPISTAGE NEONATAL:

Le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Certains pays arabes ont déjà commencé le dépistage néonatal comme la Jordanie ; la Turquie et l'Emirats arabe unis. D'autres pays sont en stade d'essai comme le cas du Liban.

Au Maroc, aucun programme de dépistage systématique de la phénylcétonurie chez le nouveau-né n'a été mis en place, ce qui explique le nombre élevé de handicaps. Ceci attire l'attention des autorités sanitaires et des sociétés professionnelles du Maroc sur l'importance de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique au niveau national afin de réduire un grand nombre de déficits mentaux et autres morbidités. Actuellement le dépistage au Maroc est un dépistage orienté.

B. LE DEPISTAGE ORIENTE DE LA PCU :

Au Maroc, nous ne parlerons pas de dépistage néonatal systématique puisqu'il n'est pas encore mis en place. On parlera plutôt de « dépistage orientée ». Le laboratoire des maladies métaboliques du CHU Ibn Sina de Rabat s'oriente d'une part au diagnostic de la PCU chez les nouveau-nés présentant une embryofœtopathie accompagnée d'une microencéphalie, d'un retard de croissance, d'une débilité mentale, d'autre part au dépistage des nouveau-nés provenant des familles où un membre de la fratrie est phénylcétonurique.

Le diagnostic des adultes sains (Parents, membres de la fratrie) a plutôt un intérêt préventif, le but étant de rechercher les sujets hétérozygotes c'est-à-dire ceux qui sont porteurs d'une mutation ou non. Le dosage de la Phe dans ce cas a peu d'intérêt, le diagnostic se fait uniquement par biologie moléculaire.

C. ORGANISATION DU DEPISTAGE NEONATAL : MODELE FRANÇAIS

Dans ce chapitre, on va prendre comme modèle l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) qui est une fédération d'associations.

L'AFDPHE est chargée par le ministère de la santé et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (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 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.

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), de protocoles de traitement à recommander, de l'information à mettre en place et de l'éthique [37].
Intéressons nous à la réalisation technique du dépistage de la PCU.

1. Réalisation du dépistage de l'hyperphénylalaninémie : LE TEST DE GUTHRIE

Dans grand nombre des pays, 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 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.

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).

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 [38]

La méthode de dépistage de la PCU communément utilisée par les laboratoires en France est la fluorimétrie. La Phénylalanine réagit avec de la ninhydrine en présence de cuivre pour former un complexe fluorescent permettant de la doser [37].

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Aujourd'hui les centres de dépistage s'orientent vers une méthode de mesure de la Phe plasmatique libre par spectrométrie de masse à partir d'un échantillon sanguin séché sur buvard. Cette technique quantitative permet non seulement de détecter les déviations du taux de Phe de manière plus sensible, mais aussi de soumettre le même échantillon sanguin à plusieurs tests de dépistage pour différentes maladies génétiques [39].

								
Remplir les 7 cercles							S T O P	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 3 : Carte de Guthrie. (AFDPHE, 2009)

2. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage :

Un dépistage positif est obtenu lorsque le taux de phé est supérieur à 180 $\mu\text{mol/L}$. La conduite à tenir immédiate varie en fonction du taux de Phe.

Fondamentalement, deux conditions sont possibles :

- Le taux de Phe est situé entre 180 et 360 $\mu\text{mol/L}$, un échantillon de contrôle est prélevé :
 - Lorsque le taux est en dessous de 180 $\mu\text{mol/L}$, le dépistage est déclaré négatif.
 - Lorsque le taux de contrôle demeure supérieur à 180 $\mu\text{mol/L}$, le dépistage est jugé positif et le nouveau-né est inclus dans le groupe des enfants suivis médicalement.
- Si le taux de Phe est au-dessus de 360 $\mu\text{mol/L}$ lors du dépistage ou entre 180 et 360 $\mu\text{mol/L}$ lors du contrôle, le nourrisson sera pris en charge immédiatement et subira les tests suivants :
 - Contrôle du niveau de la Phe
 - Dépistage d'un déficit du métabolisme de BH4 par l'analyse de la ptérine dans l'urine et l'analyse spécifique de l'activité enzymatique de la dihydroptéridine réductase (DHPR) dans le sang
 - Dosage des acides aminés et réalisation d'un bilan hépatique pour le diagnostic différentiel.
 - Génotypage.
 - Réalisation du test de charge en BH4 si la valeur de contrôle est supérieure à 360 $\mu\text{mol/L}$.

Ces tests, que nous décrivons ci-dessous, sont généralement pratiqués lors d'une hospitalisation ou selon l'organisation locale, en ambulatoire ou en hôpital de jour [40].

3. Dépistage des déficits du métabolisme de BH4 :

Ce triage diagnostique doit être effectué chez tous les nouveau-nés atteints d'HPA. Il existe deux types d'analyse pour déterminer les différents états de déficit responsables de la PCU :

- Analyse des ptérides dans l'urine et le DBS (Tache de sang sèche) :

L'analyse des ptérides dans l'urine ou le sang est l'une des options permettant d'approfondir la recherche de la cause sous-jacente de l'HPA .

À l'exception du déficit en GTPCH et en DHPR, chaque déficit en BH4 présente un profil de ptéride spécifique .

Déficit en GTPcyclohydrolase I (GTPch) révèle une bioptéride et une néoptéride faibles (dans la DBS et l'urine). Dans le cas du déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptéride synthase (PTPS), la néoptéride est très élevée et la bioptéride faible (DBS et urine).

Dans le cas du Déficit en ptéride-4-alpha-carbinolamine déshydratase (PCD), la primaptéride est élevée dans les urines, tandis que la bioptéride a été signalée comme étant faible à normale, et la néoptéride normale à élevée. La primaptéride n'est pas élevée dans les autres déficit en BH4 et ne peut pas être détectée de manière fiable dans les DBS. Dans le cas du déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR), aucun schéma cohérent des niveaux de bioptéride et/ou de néoptéride dans les DBS ou les urines n'a été documenté

Il faut savoir que l'analyse dans les urines est plus sensible que dans les DBS, et que les profils pathologiques évocateurs du déficit en PCD et en sépiaptérine réductase (SRD) ne peuvent être détectés que dans les urines. En cas de suspicion clinique, la sépiaptérine dans l'urine doit être demandée séparément [41].

- Analyse de l'activité enzymatique de la dihydroptéridine réductase DHPR :

La dihydroptéridine réductase (DHPR) est l'une des enzymes clés pour maintenir l'approvisionnement de l'organisme en tétrahydrobioptérine (BH4), un cofacteur essentiel pour les hydroxylases des acides aminés aromatiques. Cette enzyme est codée par le gène de la quinoïde dihydroptéridine réductase (QDPR). Les variants pathogènes bialléliques de ce gène entraînent une HPA déficiente en BH4, accompagnée d'une déficience sévère en amines biogènes. Le déficit en DHPR est la deuxième forme la plus courante du déficit en BH4 . Elle s'agit d'une maladie grave, généralement asymptomatique pendant la période néonatale, mais qui peut être traitée si elle est diagnostiquée tôt, répondant ainsi aux principaux critères du dépistage néonatal.

Seuls 3 à 5 ml de sang périphérique obtenus à partir de taches de carte de Guthrie sont nécessaires pour mesurer l'activité de la DHPR dans les érythrocytes . Ce test est le moyen le plus simple et le plus rapide de confirmer ou non la maladie. Il est basé sur le suivi spectrophotométrique de la formation de ferro-cytochrome C dans une réaction couplée,

L'enzyme présente dans les taches de sang séché est suffisamment stable pour que l'échantillon soit envoyé par courrier à un laboratoire central, où le test peut être automatisé. L'activité de la DHPR a également été détectée dans d'autres cellules, notamment les leucocytes, les lymphocytes, les plaquettes, les fibroblastes en culture et les amniocytes, par des méthodes plus laborieuses et plus longues [43].

4. Bilan hépatique et dosage des acides aminés :

Les tests de la fonction hépatique et les analyses des acides aminés représentent un moyen de diagnostic différentiel pour HPA secondaire .Diverses méthodes analytiques peuvent être appliquées pour le contrôle quantitative et semi-quantitative de la teneur en phénylalanine des gouttes de sang séché [44].

5. Génotypage :

Le gène humain du PAH est situé sur le chromosome 12q23.1, s'étend sur ~100 kb et est constitué de 13 exons. Seuls environ 25 % des génotypes du PAH humaine sont homoalléliques, ce qui rend difficile les corrélations entre le génotype et le phénotype. Plus de 600 mutations ont été décrites. La déficience en PAH est un trouble multifactoriel qui nécessite à la fois une exposition alimentaire aux PHE et une déficience génétique de l'activité des PAH .

Les individus présentant des génotypes de mutation HAP similaires peuvent présenter des phénotypes différents. Cependant, le génotype spécifique du PAH d'un individu reste le principal déterminant du phénotype métabolique [45].

Une analyse mutationnelle doit être réalisée chez tous les nourrissons présentant une PHE élevée afin de fournir des informations susceptibles d'influencer l'étendue de la restriction alimentaire de la PHE et la probabilité de réponse à une supplémentation en cofacteur (BH4 ; saproptérine), les résultats étant communiqués aux bases de données de la PHE [46.47].

6. Test de charge au BH4 :

Le test de charge en BH4 a été initialement utilisé pour distinguer les patients présentant des taux élevés de phénylalanine dus à un déficit en PAH des patients présentant des taux élevés de Phe dus à un déficit en BH4 (défauts enzymatiques dans

la biosynthèse ou la régénération du cofacteur BH4).

- Le principe de ce test est le suivant :
 - Une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un nourrisson présentant un taux de Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$ ou 6,0 mg/dL avant régime.
 - Préparation de la BH4 : un comprimé de Kuvan (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2 ml/kg.
 - Détermination de la Phe aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h.
- Interprétation
 - Dans la période néonatale, une normalisation avant le point de temps de 8 heures doit faire suspecter une anomalie du métabolisme du BH4.

Taux de PHE à J3

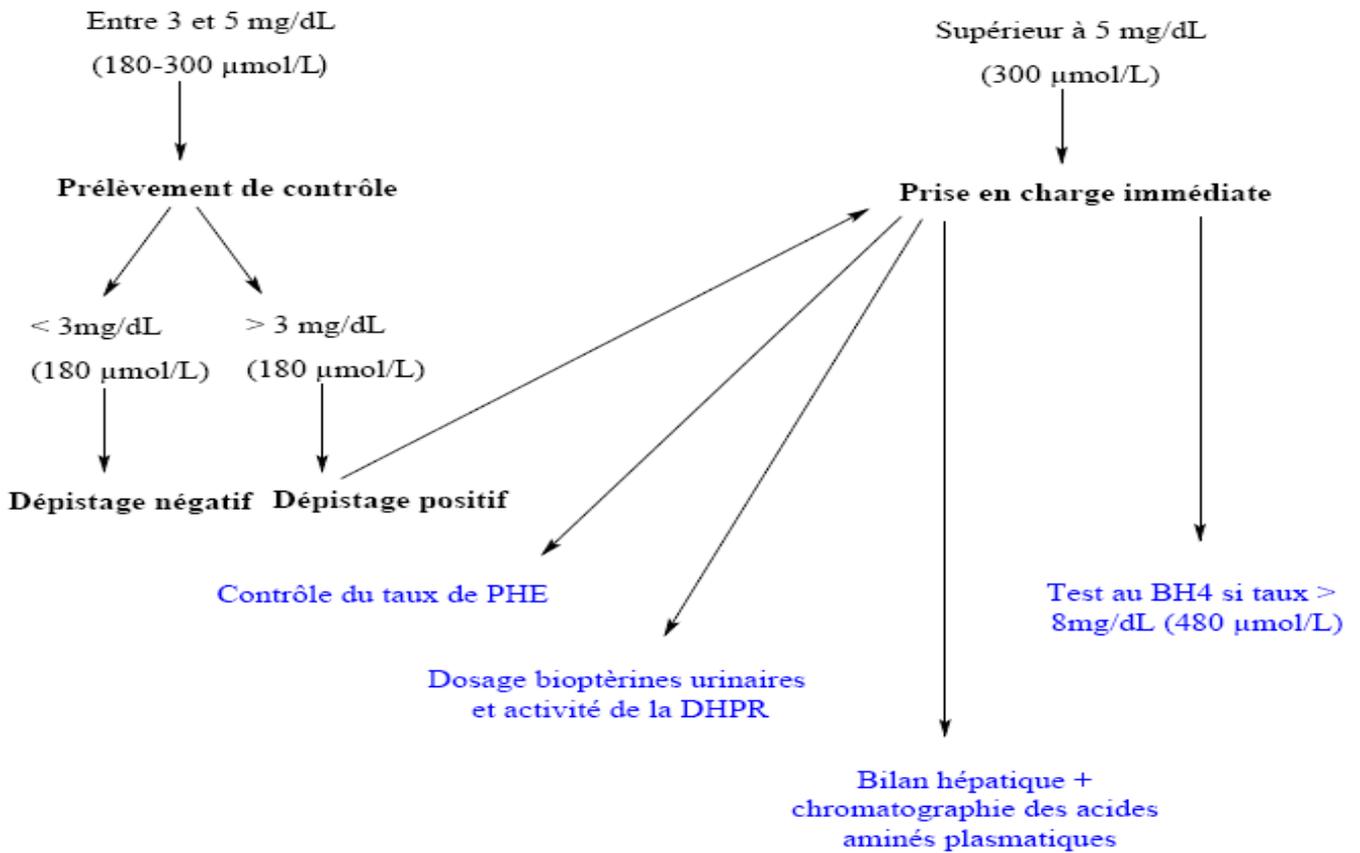


Figure 4 : Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3 (HAS, 2010)

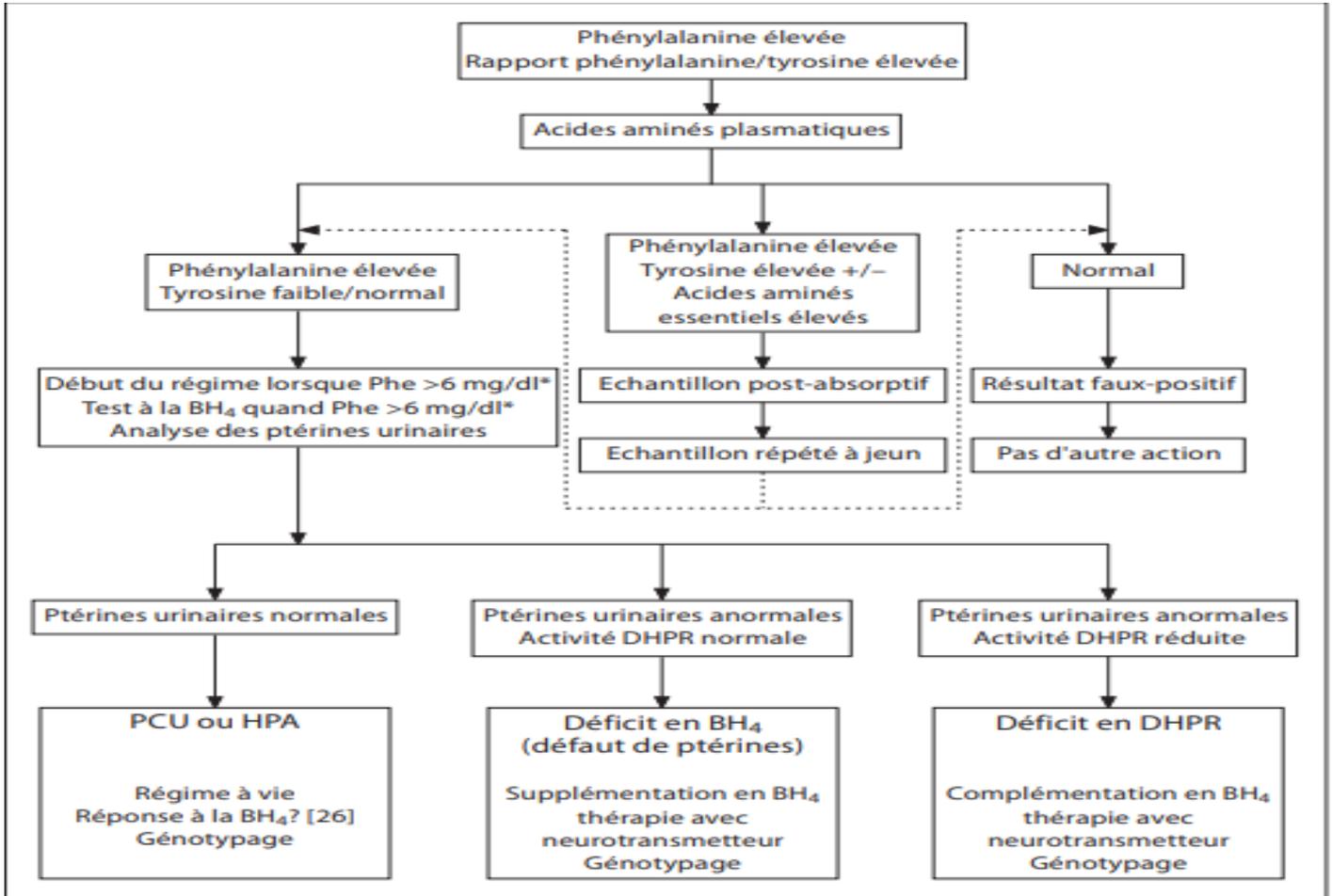


Figure 5 : Algorithme de dépistage de la PCU chez le nouveau-né [44]

VII. CLASSIFICATION :

Il est classique de distinguer deux formes de la maladie selon les taux de Phe obtenus sous régime normal pour l'âge :

- La PCU qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime restrictif contrôlé) :
 - la PCU typique ($\text{Phe} > 20 \text{ mg/dl}$ [$1200 \text{ } \mu\text{mol/l}$])
 - la PCU atypique (10 mg/dl [$600 \text{ } \mu\text{mol/l}$] $< \text{Phe} < 20 \text{ mg/dL}$ [$1200 \text{ } \mu\text{mol/l}$])
- L'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) : $\text{Phe} < 10 \text{ mg/dl}$, [$600 \text{ } \mu\text{mol/l}$] ne nécessitant qu'une surveillance (régime ne comportant pas de produits spéciaux).

VIII. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il existe d'autres causes d'HPA hors la PCU et les déficits des bioprotéines. 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 :

- 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 et rénale.

IX. TRAITEMENT DE LA PHENYLACETONURIE :

A. LE REGIME DES PHENYLACETONURIQUES :

1. Intérêt du régime :

Le régime alimentaire pauvre en Phe s'impose très vite comme le traitement de première ligne pour contrôler la phénylalaninémie. Le but du régime est **de maintenir le taux de PHE dans des fourchettes permettant de prévenir les dommages neurologiques**, mais aussi de garantir une croissance staturo-pondérale normale et assurer un bon développement neuropsychologique.

Tableau 3. Tolérances journalières de phénylalanine selon l'âge [14]

AGE	Tolérances journalières de PHE en mg par jour
0 – 2 ans	130 – 400
3- 6 ans	200 – 400
7 - 9 ans	350- 800
10 – 12 ans	350- 800
13 – 15 ans	350- 800
Adolescents/Adultes	450 – 1000

2. Composition du régime :

Tableau 4. Résumant la composition du régime. [87]

Aliments strictement interdits	Aliments permis à volonté	Aliments contrôlés
<p>-Toutes les Viandes quelles qu'elles soient : blanches, rouges, volailles..., en boîtes</p> <p>-Toutes les charcuteries : pâtés, saucissons, rillettes, sans oublier le jambon cuit, jambon de pays, jambon à l'os...</p> <p>-Tous les poissons : plats, gras, maigres, les poissons en boîtes : thon, sardines, anchois, les poissons fumés, les œufs de poissons</p> <p>-Tous les coquillages, crustacés : crevettes, moules, palourdes...</p> <p>-Tous les œufs : de poule, de caille... ou les plats faits avec des œufs : crèmes, flan, quiche.....</p> <p>-Tous les laits et produits laitiers (sauf s'ils sont prescrits en certaines quantités dans le régime de votre enfant) : fromages, fromages blancs, yaourts...</p> <p>-Toutes les céréales : blé, orge, avoine.... et les produits qui en découlent</p> <p>-Tous les légumes secs : lentilles, pois, pois chiche, haricots rouges, haricots blancs...</p> <p>-Tous les fruits secs et / ou oléagineux.</p> <p>-Certaines friandises : nougats, caramels faits avec du lait, confiseries à base de gélatine.</p> <p>-Toutes les boissons et tous les aliments édulcorés à l'aspartam dits "light" ou "zéro".</p>	<p>- Tous les corps gras (Lipides) : tous les beurres salés ou doux, toutes les huiles, toutes les margarines dites « végétales ».</p> <p>- Tous les sucres et produits sucrés (Glucides) : sucre sous toutes ses formes : sucre en poudre, sucre cristallisé, sucre en morceaux, sucre vanillé, sucre roux, sucre glace, sucre candi, caramel liquide, sucettes aux fruits et bonbons aux fruits, sucres d'orge, pâtes de fruits naturelles, bonbons à la menthe, bonbons au miel et liste des bonbons sans gélatine et sans lait fournie par votre diététicien.</p> <p>- Toutes les confitures et gelées à la pectine,</p> <p>- tous les miels liquides, onctueux, solides.</p> <p>- Toutes les boissons sucrées : sirops, sodas, limonades (non sucrées à l'aspartame)</p> <p>- Certaines farines exclusivement à base d'amidon : maïs, manioc, riz, pommes de terre, fécule de pommes de terre...</p> <p>- Tous les condiments : sel, poivre, vinaigre, épices : thym, laurier, cumin, cerfeuil, cannelle...</p> <p>- Certains produits hypoprotidiques.</p>	<p>-Lait infantile ou lait de vache en petite quantité</p> <p>-Certains fromages fondus en portions individuelles et laitages (voir liste d'équivalences)</p> <p>-Légumes verts frais ou en petits pots</p> <p>-Soupes et potages du commerce</p> <p>Certains fruits frais ou au sirop</p>

3. Principe du système de part : [88]

Le régime est pauvre en phénylalanine : il doit apporter à la personne la stricte quantité de phénylalanine indispensable au bon fonctionnement de son organisme, mais pas plus. L'apport minimum de phénylalanine nécessaire par jour est fourni par des aliments naturels. En pratique, l'apport en phénylalanine est basé sur un système de parts, une part d'aliment naturel apportant une quantité connue de phénylalanine (20 mg). Il existe des tableaux d'équivalence entre les parts de phénylalanine et les quantités des aliments naturels. Chaque personne doit adapter la quantité des aliments naturels qu'elle mange en fonction du nombre de parts de Phénylalanine qu'elle est autorisée à prendre et qui dépend de sa tolérance en phénylalanine.

4. ÉVITER LES CARENCES INDUITES :

❖ En acides aminés :

Prescrire un mélange d'acides aminés (AA) dépourvu de tyrosine et de phénylalanine = protéines de substitution, afin de fournir la quantité de protéines suffisante (tous les AA indispensables ou non) pour assurer une croissance normale, car le besoin en protéines nécessaires à la croissance n'est pas couvert par la quantité de protéines naturelles tolérée.

❖ En minéraux, vitamines et oligoéléments :

Ces mélanges permettent également de couvrir les besoins en micronutriments (minéraux, vitamines, oligoéléments normalement apportés par les protéines de l'alimentation, ici en quantité insuffisante).

❖ En énergie

Régime normo-calorique afin d'assurer la totalité de l'apport « recommandé », avec une répartition normale en graisses et en sucres.

LA PHENYLCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Tableau 5. Régime des phénylcétonuriques, poids des légumes frais crus épluchés ou cuits (système des parts pondérales) [87]

LÉGUMES FRAIS (crus et épluchés sauf indiqués)								
Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines	Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines	Légumes en grammes	Qtés pour 1 part de PHE de 20 mg	Qtés pour 1 g de protéines
Artichauts	15	30	Évêque	10	30	Pisoulet	15	30
Asperges	30	45	Cœur de palmier	20	40	Pommes de terre	20	50
Aubergine	55	120	Concombre	100	150	Porreau	35 (65 cuits)	65 (125 cuits)
Avocat	10	50	Coriandre	175	350	Porc épais, gourmands	20	35
Banane plantain	75	120	Courgettes	45	85	Poivron	70	115
Bette	20	55	Courtes	55	40	Presses bambou	35 cuites	60
Bellifera	40	60	Echalote	30	40	Radi noir	100	170
Bolet, chanterelle, girofle	30	40	Épinard	15	35	Radi rose	85	150
Brecol	15	35	Fenouil	100	70	Rafan	45	35
Carotte	55 (100 cuites)	110 (160 cuites)	Frites	10	25	Rutabaga	60	80
Celeri branche	100 (85 cuites)	145	Germes de soja	25	50	Salade Chinoise	30	80
Celeri rave	40	60	Gombo	30	50	S.Cresson	15	45
Céce, piments	20	25	Haricots verts/bourgs ou plats	25 (35 cuits)	40 (70 cuits)	S.Échalote	90	110
Champignons de P.	20	30	Igname	30	65	S.Feuille sèche	25	55
Châtaigne au marron	25	60	Mali	15	35	S.Sicily, S.Laitue, S.Romaine	30	80
Chou blanc	65	70	Manioc	45	70	S.Mâche	20	50
Chou de Bruxelles	20	30	Naret	120 (140 cuits)	110 (150 cuits)	S.Oseille	15	50
Chou de Chine	45	85	Oignon	85	100	S.Pourpier, S.Scarole, S.Traise	30	80
Chou frange	80 (40 cuits)	70	Oseille	15	50	Salifis nés	100 (40 cuits)	70
Chou vert frais	10	30	Pain	35	75	Taro	25 (70 cuits)	65 (200 cuits)
Chou fleur	30	50	Patate douce	20	60	Tanate	90 (70 cuites)	110 (100 cuites)
Chou fleur vert	20	35	Patison	45	85	Tanate concentrée	25	30
Chou rave	50	60	Persil	15	35	Tanate coals	55	60
Chou romanesco	20	30	Petits pois	10	20	Tapiocour	35	50
Ciboulette, potiron	60 (85 cuits)	100	Piment	30 (60 cuits)	50 (120 cuits)			

B. 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.

a. Posologie et mode d'administration :

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.

Tableau 6. Calcul de la dose de Kuvan® par rapport au poids

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

b. Contre-indication :

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

c. Interactions médicamenteuses :

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 [59].

d. 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 [54].

Kuvan® ne devra pas être utilisé au cours de l'allaitement.

e. 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 5)

Tableau 7: les effets indésirables du Kuvan® (HAS, 2009) 59

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

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 qui sont : 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. Les LNAA peuvent se révéler surtout utiles pour les patients plus âgés dont les taux sanguins de Phe ne peuvent être abaissés d'aucune autre façon.

I. SUIVI :

A. OBJECTIFS :

- Surveiller le contrôle métabolique et l'équilibre nutritionnel clinique et biologique.
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et ajuster le traitement.
- Vérifier la tolérance et l'observance thérapeutique.

B. SUIVI CLINIQUE :

Le suivi des patients doit être effectués dans des centres spécialisés de compétences en maladies héréditaires du métabolisme avec une équipe pluridisciplinaire : un médecin métaboliste, un diététicien expérimentés, un neuropsychologue ou à un psychologue, un travailleur social et un laboratoire métabolique spécialisé [73].

Les premières consultations sont nécessaires pour évaluer la connaissance et le vécu de la maladie ainsi que pour l'éducation thérapeutique. A chaque consultation, l'examen clinique comprend l'évaluation du développement psychomoteur et la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien.

Après 12 ans et à l'âge adulte, la consultation annuelle permet une évaluation neurologique et nutritionnelle de tous les patients, quelle que soit leur prise en charge car peuvent présenter a tous moment un risque de carence en micronutriments. Il permet notamment d'évaluer l'adhésion au traitement, le nombre de taux de Phe atteints et du nombre de taux inférieurs au seuil de l'âge ($< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]) [74].

C. SUIVI DU DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE :

Des consultations régulières chez un neuropsychologue et /ou un psychologue est recommandé pour l'enfant atteint de PCU et à sa famille afin de suivre le développement cognitif et psychologique .

La régularité de ce suivi permet de détecter d'éventuelles difficultés avant la survenue irréversible de symptômes neurocognitifs et psychiatrique et permet de faire le lien avec l'environnement scolaire et professionnel (adaptations scolaires, etc.).

A chaque moment clé de la vie scolaire de l'enfant, une évaluation neuropsychologique est réalisée pour apprécier le développement de l'enfant.

En cas de difficultés, ce suivi permet de d'orienter l'enfant et sa famille vers des spécialistes tels que les orthophonistes, les psychomotrices ou les psychothérapeute pour une prise en charge avant l'aggravation des symptômes [74].

D. SUIVI PARA-CLINIQUE :

1. Biologie:

a. Surveillance des valeurs PHE :

Les concentrations de Phe restent un élément clé du suivi des patients atteints de PCU. L'apport en PHE et la valeur sanguine de la PHE doivent être ajustés en fonction de la croissance, de l'état physiologique, de la maladie et de la comorbidité.

Tableau 8. Objectifs du taux de PHE en fonction de l'âge [14].

Age	Taux de PHE en $\mu\text{mol/L}$
De 0 à 06 ans	120 - 360
De 07 à 12 ans	120 - 480
De 13 à 18 ans	120 - 700

Bilan nutritionnel :

➤ Analyses systématiques :

▪ Examens sanguins :

Hémogramme.

Glycémie ionogramme sanguin.

Bilan Rénal : Urée, Créatinine, Clairance de la Créatinine .

Bilan Hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, TP.

Bilan Lipidique : Cholestérol, triglycérides, Profil des acides gras essentiels

Albumine, Protidémie

Chromatographie des acides aminés du plasma

Calcium sanguin, phosphore sanguin, phosphatase alcaline

Dosage des Vitamines : 25 OH vitamine D, Vitamine B12 sérique

Bilan Martial: Ferritine, Fer sérique, Coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine.

Zinc, sélénium sériques et cuivre

▪ Examens urinaires :

Calciurie, créatinine urinaire et rapport Calcium/créatinine Urinaire.

Protéinurie et rapport protéine/créatinine Urinaire.

➤ Analyses optionnels :

1-25(OH) D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique
Folates intra-érythrocytaires
Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique
Carnitine totale et libre
Concernant les patients sous traitement par BH4, l'évaluation des marqueur biochimiques nutritionnels tels que les acides aminés plasmatiques, l'homocystéine et/ou l'acide méthylmalonique, l'hémoglobine, le volume

corporelle moyenne, la ferritine, le zinc, le calcium, le sélénium, la vitamine D, la vitamine B12 et l'acide folique doit être effectuée chaque année [81].

2. L'ostéodensitométrie :

L'ostéodensitométrie est un outil permettant de mesurer la densité osseuse. Elle est devenue un élément essentiel du suivi systématique des patients atteints de PCU.

La surveillance de la minéralisation osseuse par absorptiométrie régulière est recommandée, même si le remboursement de cet examen n'est pas prévu par la loi dans ce contexte pathologique. La surveillance doit être maintenue à un rythme adapté aux résultats antérieurs de chaque patient [74].

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau :

L'IRM cérébrale chez l'enfant et l'adulte permet généralement de visualiser des anomalies de la substance blanche cérébrale, même en cas de PCU traitée. Ces modifications du signal sont probablement dues à un œdème intramyélinique qui affecte généralement la substance blanche périventriculaire. Les modifications les plus légères n'affectent que le lobe occipital, mais l'atteinte la plus grave progresse de façon rostrale vers le lobe frontal.

Le degré d'altération de la substance blanche est associé à un contrôle métabolique récent (taux de phé moyen au cours de l'année précédente et taux de phé actuels) mais pas aux taux de phé précoces. Certaines données récentes suggèrent une corrélation entre les performances neuropsychologiques et les modifications plus étendues de la substance blanche.

Les modifications de l'IRM sont réversibles lorsque le taux de phé sanguin est abaissé dans un délai d'environ 2 mois. Les lésions semblent statiques au moins sur une période de 5 ans à l'âge adulte si les taux de phé restent stables [82].

L'IRM cérébrale n'est indiquée donc qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes qui ont interrompu leur régime [74].

D'après des recherches actuelles et antérieures, nous recommandons l'utilisation de séquences DTI-IRM pour l'étude neuro-imagerie des patients atteints de PCU.

Cette technique pourrait être utilisée non seulement pour quantifier les dommages de la substance blanche qui sont difficiles à détecter sur les images pondérées en T1 ou T2 (séquences IRM couramment utilisées), mais aussi pour quantifier les dommages de la substance blanche par le suivi des patients ayant un mauvais contrôle métabolique.

En outre, nous suggérons que l'évaluation neuropsychologique devrait être effectuée systématiquement chez les patients ayant un bon contrôle métabolique, notamment chez les personnes présentant des anomalies de la substance blanche [83] de remplacer la consultation d'un professionnel de la génétique [84]

E. LE RYTHME DE SUIVI :

En pratique, les recommandations pour le suivi médical de ces patients sont issues du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) 2018 :

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Tableau 9. Le rythme du suivi des patients de la naissance à 12ans 85

Contrôle des taux sanguins en Phe	De 0 à 1 an : 1 par semaine De 1 à 12 ans : 2 par mois minimum.
La fréquence des consultations médico-diététiques	De 0 à 1 an : 1 fois par trimestre au minimum De 1 à 12 ans : 1 fois par semestre au minimum
Bilan nutritionnel	Fin de la 1ère année puis tous les ans
Suivi du développement neuropsychologique	De 3-4 ans (entrée maternelle) De 6-7 ans (entrée au cours préparatoire) De 11-12 ans (entrée au collège)

Tableau 10. Le rythme du suivi des patients de 12 ans à 18 ans (hors grossesse)

Contrôle des taux sanguins en Phe	1 par mois au minimum
La fréquence des consultations médico-diététiques	2 fois par ans au minimum
Bilan nutritionnel	Tous les ans
Ostéodensitométrie	À 10 ans, 15 ans

PARTIE PRATIQUE

II. INTRODUCTION :

Le but de notre étude est d'attirer l'attention des responsables de santé publique et des sociétés savantes marocaines sur l'intérêt de l'introduction au Maroc du dépistage néonatal systématique, afin de réduire un grand nombre de déficits mentaux et autres morbidités.

En attendant l'introduction du dépistage néonatal notre étude a pour but également de mettre le point sur les différentes indications de la chromatographie des acides aminés dans le diagnostic de la phénylcétonurie.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

A. DESCRIPTION DE L'ETUDE :

1. Présentation de l'étude :

Etude rétrospective s'étalant sur une durée de 4ans soit de janvier 2017 au décembre 2020

2. Critères d'inclusion :

Tous les patients dont l'âge varie entre J0 de vie et 18 ans qui sont admis et pris en charge en consultation neuropédiatrie de la région Fès Meknès Tafilalet ayant un taux de PHE supérieur à 360 micromoles par litre.

Les enfants dont la famille a accepté de participer à notre étude

3. Critères d'exclusion :

On a exclu de notre étude les patients perdus de vue et ceux que la famille a refusé la participation dans notre étude.

B. COLLECTE DES DONNEES :

1. Source de collecte des données :

Les données recueillies pour la réalisation de ce travail ont été recues à partir des dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée (Hosix).

2. fiche d'exploitation :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaire pour mener à terme notre travail (voir annexes).

3. Variables étudiées :

Dans notre travail, nous nous sommes focalisés aux variables suivantes :

Les données sociodémographiques et épidémiologiques : à savoir l'âge, le sexe, et la consanguinité.

Les données cliniques: Antécédents personnels et familiaux : Cas similaires dans la famille, le motif de consultation, les signes généraux, les signes fonctionnels (neuropsychiatrique), les signes physiques.

Les données paracliniques: on se basant sur les résultats biologiques (Chromatographie des acides aminés dans le sang et dans les urines) et ceux de l'imagerie (TDM cérébrale) | l'EEG et la génétique.

La stratégie thérapeutique.

L'évolution et le pronostic.

4. Recherche bibliographique :

La recherche bibliographique électronique à l'aide des moteurs de recherche : Google Scholar, PubMed, Science Direct, EM Consulte et SCI-hub.

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

IV. Observations

observation	Sexe	age	consanguinité	Symptomatologi	Examen clinique	Biologie	EEG	génétique	TRT	Evolution
A.S 1	M	17	non	Retard mental Crises convulsives Agressivité Comportement autistique	RAS	PHE : 420 µmol/l	Syndrome de west		Regime Anti epileptique	Dispdispartition des crises convulsivesq
M.M 2	M	16	oui	Retard mental	RAS	PHE : 525 µmol/l				Non suivie
A.B 3	M	15	oui	Retard mental	RAS	PHE : 490 µmol/l				Non suivie
M.H 4	F	12	non	retard psychomoteur crises convulsives steryotopies manuelles	Microcéphalie	PHE : 515 µmol/l	Souffranbce cerebrale predomiant en fronto- temporale	Etude dy gene MCPE2	Regime Séance de PM Supplement ation en AA Trt anti-	Amélioration du contact avec l'entourage Dimuniton de la frequence des crises

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

									épileptique	convulsives
F.K 5	F	11	oui	Retard psychomoteur Hyperactivité Comportement autistique	Teint clair	PHE : 579 µmol/l	-	-	Regime Phényl-free	
A.M 6	M	10	oui	Retard psychomoteur Retard mental Hyperactivité Comportement autistique		PHE : 534 µmol/l			Non suivie	Non suivie
M.M 7	M	8	oui	retard psychomoteur retard mental comportement autistique	Teint clair	PHE : 479 µmol/l	-	-	Non suivie	Non suivie
K.B 8	F	6	oui	Retard psychomoteur	RAS	PHE : 595 µmol/l	-	-	Non suivie	Non suivie
T.T 9	M	5	oui	Retard psychomoteur Myoclonies Agressivité Trait autistique	Microcéphalie	PHE : 564 µmol/l	Lennox Gastaux	-	Regime Supplément ation AA Trt anti- épolaptique	Amélioration des crises convulsives

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

I.H 10	M	5	non	Dépistage oreinté	RAS	PHE :398 μmol/l	-	-	Regime Supplément ation en AA	Bon développement psychomoteur
K.k 11	F	2	oui	Dépistage orienté	RAS	PHE :386 μmol/l	-	-	Regime PKU	Bon devellopemtn psychomoteur

V. Résultats :

A. Etude Epidémiologique :

1. Fréquence :

Dans notre étude sur une période de quatre ans nous avons colligé 11 cas qui répondant aux critères d'inclusion et qui sont admis et pris en charge en consultation neuropédiatrie de la région Fès Meknès Tafilalet ce qui correspond à une prévalence de 11 / 10 000 (Prévalence sous estimée)

2. Age :

L'âge des patients ayant été diagnostiqué dans cette étude était compris entre J12 de vie et 15ans avec une moyenne de 8ans.

3. Le sexe :

Les 11 cas dans notre série sont réparti en sept garçons et quatre filles avec un sexe ratio H/F à 1.7

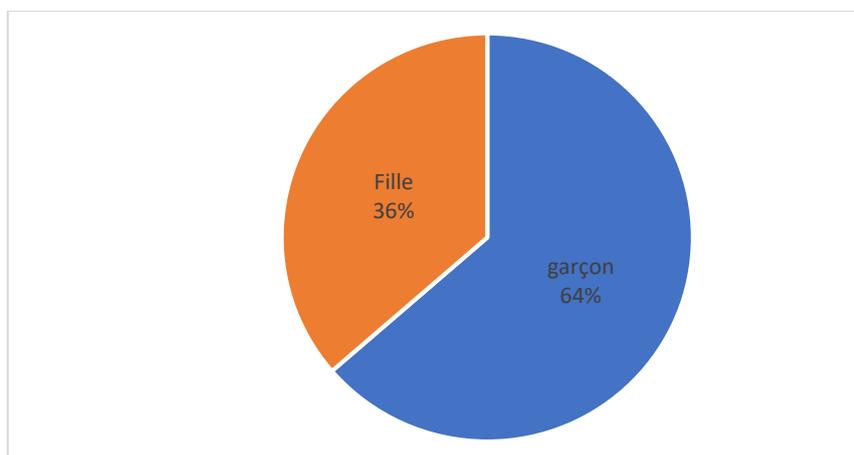


Figure 6 : La Répartition selon le sexe

B. Etude des cas :

1. Antécédents :

Consanguinité a été noté chez 11 enfants soit 91%.

- 1^{er} degré : sept enfants
- 2^{eme} degré : trois enfants

Cas similaire dans la fratrie chez huit patients

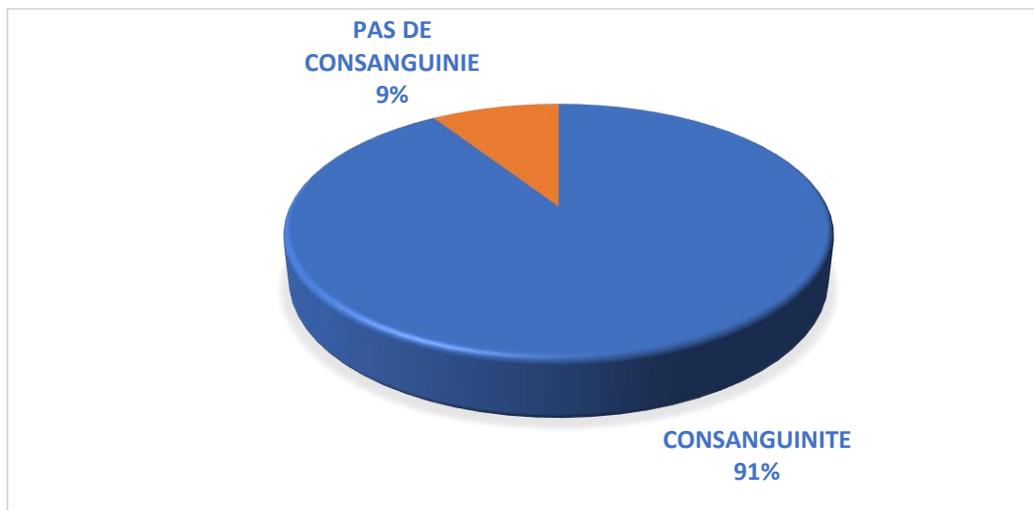


Figure 7 : La répartition selon la présence ou non de la consanguinité

2. Symptomatologie fonctionnelle ou motifs de consultation :

Les motifs de consultation dans notre étude sont répartis comme suit :

Crise convulsive et retard psychomoteur : trois enfants

Retard mental profond : trois enfants

Hyperactivité avec comportement autistique : trois enfants

Dépistage : deux enfants

LA PHENYCYTONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

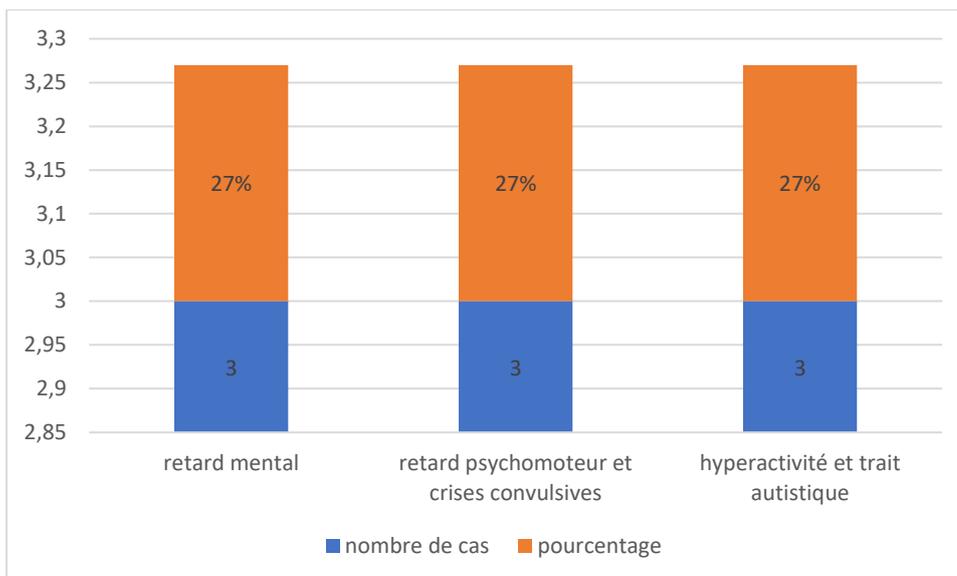


Figure 8 : Les différentes manifestations cliniques

3. Examen clinique :

L'examen clinique chez les patients de notre série a été anormal chez 3 cas. Les anomalies retrouvées sont classés dans le diagramme ci desous :

Microcéphalie est détectée chez deux patients

Teint clair a été retrouvé chez deux patients

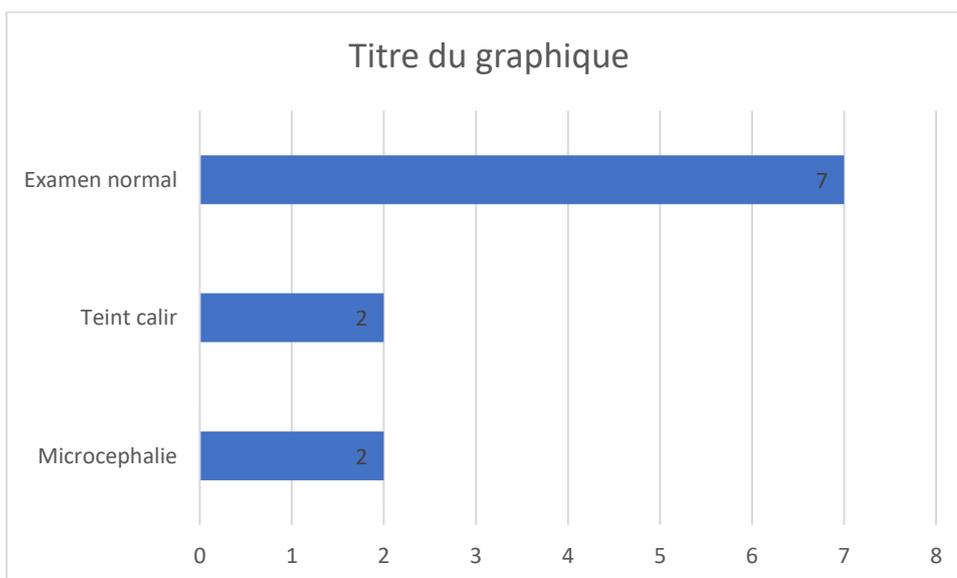


Figure 9 : Les signes physiques

4. Manifestations biologiques :

Les patients de notre étude ont réalisé :

- CAA : avait montré un taux de phénylalanine supérieur à 360 micromoles par litre chez tous nos patients.
- Le reste du bilan biologique NFS ; BH ; FR ; ionogramme ; bilan thyroïdiens (demandés devant la présence de crises convulsives et le retard mental) : étaient normales.

5. Manifestations radiologiques :

Vu les motifs de consultation qui sont dominé par : les crises convulsives et le retard psychomoteur le scanner cérébral a été demandé chez six patients revenant sans anomalies.

6. EEG :

L'EEG dans notre étude a été réalisé chez les patients présentant des crises convulsives revenant en faveur de :

- Syndrome de West chez un patient
- Syndrome de Lennox Gastaut chez un patient
- Souffrance cérébrale prédominant en fronto-temporale chez un autre patient

7. Etude génétique :

L'étude génétique n'a été faite que chez un patient : étude du gène MECP2 chez un patient

8. Ttraitement :

Dans notre série le régime alimentaire n'a été respecté que chez cinq patients alors qu'il a été indiqué chez tous les patients.

9. Evolution / suivi :

a. Clinique :

Une amélioration des crises avec un EEG de contrôle qui était normal chez 2 de nos patients. (observation n° : 1 et n° : 9)

Une amélioration de contact avec l'entourage avec apparition de crises convulsives généralisées bien équilibré sous traitement anti épileptique chez une patient (observation n° :4)

Un patient avait présenté de rare crise convulsive sous traitement (observation n° : 4)

2 patients ont un bon développement psychomoteur jusqu'au là (observation n° : 10 et n° : 11)

5 de nos patients par faute de moyen n'ont pas de suivi il grade un retard mental profond.

b. Biologique :

Des chiffres moyens de PHE chez deux de nos patients à 3 mg/100 ml chez deux patients.



Figure 10 : Image d'un enfant atteint PCU montrant : Cheveux blonds et peau pâle

VI. DISCUSSION :

La phénylcétonurie est un trouble du métabolisme de la phénylalanine cause d'une maladie comportant un handicap intellectuel avec des troubles cognitifs et du comportement provoqué par des taux sériques élevés de phénylalanine. La cause primaire est un déficit en phénylalanine hydroxylase.

Le dépistage néonatal systématique a été mis en place en France Depuis 1970, en raison de son incidence (1/17000 en France) et de l'existence d'un traitement efficace.

Au Maroc est en absence du dépistage néonatal il est important d'insister sur les indications des CAA dans le diagnostic précoce de cette maladie à fin de prévenir le déficit intellectuel qui est profond et irrevrissible.

Cliniquement, la PCU non traitée se traduit essentiellement par des troubles neurologiques graves : retard mental, troubles du comportement, psychoses, spasmes en flexion, et épilepsie. Cette symptomatologie neurologique est associée à des troubles des phanères à type d'hypo-pigmentation globale, incluant une peau pâle, des cheveux blonds et des yeux bleus (un eczéma est retrouvé dans 20 à 40 % des cas). Chez les patients plus âgés, on retrouve un retard mental profond associé à des troubles du comportement : hyperactivité, auto-agressivité, comportement autistique, et signes de schizophrénie [61].

Dans notre étude 9 patients présentait différents signes cliniques citées dont le retard mental, l'hyperactivité, épilepsie, retard psychomoteur et des traits autistiques. L'examen clinique trouvait chez deux patients une microcéphalie et un teint clair chez deux autres patients. Un dépistage orienté a été réalisé chez deux patients.

La PCU classique est actuellement définie par une concentration plasmatique de PHE > 20 mg/100 ml [1200 µmol/l], rapidement atteinte dès la fin de la première semaine de vie, et par la présence permanente et massive de métabolites urinaires [60.61].

- La PCU typique (Phe > 20 mg/dl [1200 µmol/l]).
- La PCU atypique (10mg/dl [600 µmol/l] < Phe < 20 mg/dL [1200 µmol/l]).

Les patients rapportés dans notre étude présentaient une forme typique, avec des taux de PHE qui différaient selon l'âge, mais toujours supérieur à 20 mg/100 ml.

C'est une affection héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. Le gène responsable est situé sur le chromosome 12, en 12q24.1 (avec environ 700 mutations différentes décrites) [62]. Le risque de survenue de la pathologie chez un autre enfant d'un couple ayant déjà un enfant atteint est de 1 sur 4. dans notre étude une famille à niveau socio-économique bas, 3 enfants sur 5 sont atteints d'où l'intérêt d'un conseil génétique pour le couple. Chez un patient de notre série étude du gène MECP2 était réalisée.

- 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

[63]. La corrélation génotype/phénotype pour la réponse au BH4 n'est pas parfaite, car Lindner et al. ont montré une réponse au BH4 variable chez des patients ayant le même génotype [64].

Concernant le bilan radiologique notamment l'imagerie cérébrale elle n'a pas de place dans la diagnostic de la PCU mais plutôt le suivi. L'IRM cérébrale n'est indiquée donc qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes qui ont interrompu leur régime. Par ailleurs l'EEG ne présente aucun intérêt ni dans le diagnostic ni le suivi de la PCU. Cependant il existe une corrélation entre la concentration de phénylalanine plasmatique et la détérioration neurologique, les anomalies électroencéphalographiques (EEG) et les taux sanguins de neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine [86].

Le traitement de la PCU est basé sur un régime pauvre en phénylalanine, afin de garder la concentration de PHE entre 2 et 5 mg/100 ml jusqu'à l'âge de 10 ans, ce régime est ensuite progressivement élargi après 10 ans. En France, il est recommandé de maintenir des taux de PHE à 15 mg/100 ml jusqu'à 18 ans, et des taux entre 20 et 22 mg/100 ml au-delà de cet âge. Le patient phénylcétonurique doit suivre un régime hypoprotidique ; les aliments permis à volonté sont les huiles, les beurres, la margarine végétale, le sucre sous toutes ses formes (sauf l'aspartame), et les produits diététiques spéciaux pour PCU ; pour les aliments strictement interdits, ce sont les viandes, les poissons, les œufs, la charcuterie, le lait, les produits laitiers, les biscottes, les gâteaux secs, les pâtes, le riz, la semoule, les légumes secs, les fruits secs, et les friandises (nougat, caramels au lait, chocolat, gélatine) [65.66].

Pour nos patients, nous avons pu garder des chiffres moyens de PHE chez ceux qui ont bénéficié d'un dépistage orienté à 3 mg/100 ml, malheureusement, le taux de

la PHE chez les autres patients reste mal équilibré ou non fait carrement du fait du coût du régime, non disponible au Maroc (importé de France), trop coûteux pour la famille vu le niveau socio-économique et l'absence de prise en charge sociale pour ce type de pathologie.

VII. PERSPECTIVES D'AVENIR DU TRAITEMENT DE LA PCU :

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.

A. 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 [67].

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.

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 pégylée), a été lancé en 2008 aux Etats-Unis. Malgré un tel traitement enzymatique, la tyrosine demeure un AA indispensable est doit être apporté en supplément.

En 2018, la FDA a approuvé le Pegvaliase–pqpz (Palynziq®), le premier traitement qui abaisse le taux sanguin de PHE en se substituant à l'enzyme PAH et offre la possibilité de normaliser le régime alimentaire.

Cependant, divers AOH peuvent survenir, allant de réactions locales au site d'injection à l'anaphylaxie systémique.

Il n'existe actuellement aucun protocole de désensibilisation publié pour ce pegvaliase–pqpz nouvellement approuvé dans le scénario de l'anaphylaxie

B. La thérapie génique :

La thérapie génique est une technique prometteuse pour le traitement de la PCU et a été étudiée par plusieurs chercheurs.

Récemment, un virus adéno–associé recombinant (rAAV) contenant le gène PAH a été administré à un modèle murin de la PCU, mais le vecteur rAAV n'a pas pu corriger de façon permanente la PAH du foie car le vecteur n'a pas été intégré dans le génome des hépatocytes, ce qui a entraîné la perte du vecteur lors de la régénération ultérieure des hépatocytes . Lorsque le vecteur contenant les gènes de synthèse des HAP et des cofacteurs a été injecté dans le muscle, il a été capable de métaboliser la Phe en Tyr, mais le faible transfert de gènes signifie que cette approche doit encore être améliorée.

Cas9 inactif (dCas9) fusionné avec l'endonucléase FokI (FokI–dCas9) a récemment été utilisé pour corriger la mutation p.Arg408Trp dans le gène PAH . La fréquence de l'allèle corrigé était de 21,4 %, ce qui fait de FokI–dCas9 une stratégie prometteuse pour traiter la PCU. Plusieurs laboratoires ont atteint un certain degré de succès dans la correction des déficiences de la PAH, mais aucun n'a encore progressé vers des essais sur l'homme [68].

C. Les molécules chaperones :

La PCU est une maladie dont l'origine génétique est généralement associée à des mutations de capteurs défectueux qui conduisent à la synthèse d'une protéine anormale mais présente. Cette protéine peut être modifiée dans sa conformation tertiaire, dans sa stabilité, dans son accessibilité à son substrat par des molécules qui se lient à elle et apportent un ou plusieurs de ces effets bénéfiques. Ces molécules sont appelées chaperons et le BH4 agit, au moins en partie, comme une molécule chaperonne pour le PAH. D'autres molécules ont été proposées comme chaperons dans la PCU.

Ce type de traitement est susceptible de devenir disponible à l'avenir. Il est donc important que tous les patients soient génotypés dès maintenant, car l'efficacité de ce type de traitement dépend strictement de la mutation [69].

D. La transplantation hépatique :

Cette procédure a permis de rétablir efficacement l'activité de la phénylalanine hydroxylase chez un enfant atteint de PCU qui avait besoin d'une transplantation hépatique pour un problème non lié.

Les risques et les complications de la transplantation en font une option standard irréaliste. Les hépatocytes transplantés n'ont aucun avantage prolifératif par rapport aux hépatocytes PKU de l'hôte. Il est postulé que les cellules progénitrices du foie pourraient constituer une thérapie potentielle pour la PCU.

Bien que des études sur les hépatocytes et/ou les cellules souches hépatiques soient en cours chez les humains atteints d'autres troubles métaboliques, il n'existe actuellement aucun essai sur l'homme dans la PCU [70].

E. Thérapie par les microbes :

Le développement de médicaments à base de bactéries a fait l'objet d'une attention particulière au cours de la dernière décennie.

Dans le cas de la PCU, l'exploitation du microbiome intestinal pour faciliter la dégradation de la Phe issue de l'alimentation a donné des résultats prometteurs dans les essais cliniques. Synlogic, une société de biotechnologie basée au Massachusetts, a reprogrammé *Escherichia coli* Nissle (EcN) – qui a été isolé du microbiome humain.

Le traitement, baptisé SYNBI618, vise à cibler deux voies :

Une voie de dégradation de la Phe, où le gène *sltA* codant pour la Phe ammonia lyase a été inséré dans le chromosome de l'EcN. Le gène *sltA* codant pour une protéine cytosolique, le gène *pheP* qui code pour un transporteur de Phe a également été modifié dans EcN.

La deuxième voie a été l'insertion du gène *pma* de *Proteus mirabilis*, qui code pour la L-aminoacide désaminase ayant une plus grande capacité de décomposition de la Phe.

Le SYNBI618 fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II visant à évaluer son potentiel pour abaisser la Phe sanguine chez les patients atteints de PCU.

F. Thérapie par ARNm :

Moderna, une société de biotechnologie en phase clinique, pionnière dans le domaine des thérapies et des vaccins à base d'ARN messenger (ARNm), a mis au point l'ARNm-3283, qui code la PAH humaine pour restaurer l'activité enzymatique intracellulaire chez les patients atteints de PCU à une dose efficace encapsulée dans une nanoparticule de liposome ; l'ARNm-3283 est actuellement en phase de développement préclinique.

G. Thérapie à base de petites molécules

Agios Pharmaceuticals 9 a développé une petite molécule thérapeutique en partant de l'hypothèse que la majorité des mutations de PAH l'empêchent de se replier dans sa conformation tétramérique native. La petite molécule stabilise certaines de ces enzymes mutantes et a démontré une réduction significative de la Phe sanguine dans des modèles précliniques de PCU sévère.

H. Thérapie par les globules rouges

Récemment, des globules rouges cultivés en laboratoire ont été génétiquement modifiés pour produire l'enzyme PAL.

Les chercheurs de Rubius Therapeutics ont développé RTX-134, un produit candidat Red Cell Therapeutic™ (RCT), en insérant le gène codant pour l'enzyme PAL dans les globules rouges afin de dégrader les niveaux toxiques de Phe dans la circulation sanguine.

RTX-134 est entré dans les essais cliniques ; cependant, il a été récemment signalé que RTX-134 n'a pas réussi à générer des signaux significatifs d'efficacité.

Les traitements et les recherches actuels et en cours sont résumés dans les tableaux

Aucun traitement optimal de la PCU n'a encore été mis au point, et de nouvelles stratégies doivent donc être explorées [68].

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

Tableau 11. Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU [68].

Traitements	Avantages	Inconvénients	Stade de développements
Traitement diététique	<ul style="list-style-type: none"> - Pilier du traitement de la PCU . - Permet de réduire la déficience intellectuelle et d'atteindre un QI proche de la normale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Conformité due à l'inappétence - Déficience nutritionnelle - Coûteux 	Application clinique
LNAA	<ul style="list-style-type: none"> - Réduire les concentrations cérébrales de Phe . - Efficace pour maintenir des concentrations plasmatiques de Phe acceptables. 	<ul style="list-style-type: none"> - Conformité à un régime alimentaire restreint - Propriétés organoleptiques non satisfaisantes - Convient uniquement aux adultes 	Approuvé par la FDA
Enzymothérapie (Palynziq)	<ul style="list-style-type: none"> - PAL est un monomère et ne nécessite aucun cofacteur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Convient uniquement aux adultes - Peut provoquer une anaphylaxie - Réactions au point d'injection 	Approuvé par la FDA
Thérapie génique BH4 ou dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan)	<ul style="list-style-type: none"> - Compléter ou remplacer le gène défectueux de la PAH - Améliore la stabilité de l'enzyme - Augmente l'activité de l'enzyme 	<ul style="list-style-type: none"> - Rejet immunitaire des hépatocytes transduits par adénovirus - Dose élevée nécessaire - Effet dépendant du sexe - Efficace pour la PCU sensible à la BH4 	Recherche Approuvé par la FDA

Tableau 12. Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU [68].

Traitements	Société biotechnologique/pharmaceutique	Stade de développement
Thérapie microbienne (SYNB1618)	- Synlogic	Essai clinique de phase II
Thérapie par ARNm- (ARNm-3283)	- Moderna	Développement préclinique
Thérapie par petites Molécules Camp4	- Agios Pharmaceuticals	Développement préclinique
Traitement des globules tria rouges (RTX-134)	- Rubius Therapeutics	Abandonné en phase 1b

CONCLUSION

LA PHENYCETONURIE : A PROPOS DE 11 CAS

La phénylcétonurie est une maladie transmise selon le mode autosomique récessif liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine.

Le déficit de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est responsable de la toxicité cérébrale et de la symptomatologie caractérisée par des troubles neurologiques graves.

Le dépistage néonatal systématique a été mis en place en France Depuis 1970, en raison de son incidence (1/17000 en France) et de l'existence d'un traitement efficace.

Dans les pays où le dépistage n'est pas encore instauré comme le cas au Maroc la phénylcétonurie se traduit à un stade avancé par un retard mental profond et irrévversible. D'où la nécessité de l'introduction d'un dépistage néonatal systématique.

La PCU non traitée se traduit également par un retard psycho-moteur ; crise convulsive ; agressivité et traits autistiques symptômes devant lesquels il faut penser à demander la CAA. La mise des patients phénylcétonuriques sous régime contrôlé en phénylalanine dès les premiers mois de vie leur permet de mener une vie quasi normale.

Il est important d'attirer l'attention des responsables de santé publique et des sociétés savantes marocaines sur l'intérêt de l'introduction au Maroc du dépistage néonatal systématique, afin de réduire un grand nombre de déficits mentaux et autres morbidités.

RESUME

Introduction :

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation de la phénylalanine en la tyrosine. Le déficit entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est toxique pour le cerveau responsable d'un déficit intellectuel.

En France comme dans d'autres pays développés la PCU est dépistée à la naissance depuis 1970. Le but de notre étude est d'attirer l'attention des responsables de santé publique et des sociétés savantes marocaines sur l'intérêt de l'introduction au Maroc du dépistage néonatal systématique, afin de réduire un grand nombre de déficits mentaux et autres morbidités.

En attendant l'introduction du dépistage néonatal notre étude a pour but également de mettre le point sur les différentes indications de la chromatographie des acides aminés dans le diagnostic de la phénylcétonurie.

Matériels et méthodes :

Nous rapportons une étude rétrospective d'une série de 11 cas colligée entre janvier 2017 et décembre 2020 en consultation de neuropédiatrie de la région de Fès Meknès Tafilalet.

Résultats :

Nous avons colligé 11 cas sur une durée de 4 ans avec une incidence de 11 cas / 10 000 et une prédominance masculine à 64% des cas avec un sex-ratio à 1.7. L'âge de nos patients a été compris entre la naissance et 15 ans avec une moyenne de 8 ans. Tous nos patients avaient comme ATCDs la consanguinité sauf un seul avec présence de cas similaire dans la fratrie chez huit patients.

La symptomatologie pour laquelle nos patients ont consulté est la suivante : Crise

convulsive et retard psychomoteur chez trois enfants ; retard mental profond chez trois enfants ; hyperactivité avec comportement autistique chez trois enfants. Un dépistage orienté a été réalisé chez deux patients. Notre examen clinique avait objectivé une microcéphalie chez deux patients et un teint clair chez un patient. La CAA avait montré un taux de phénylalanine supérieur à 360 micromoles par litre chez tous nos patients. Une étude génétique du gène MECP2 a été réalisée chez un patient. La moitié de nos patients a été mise sous régime avec supplémentation en acides aminés l'autre moitié non pas de suivi par faute de moyens.

L'évolution était favorable chez les patients qui ont été diagnostiqués et mis sous régime précocement avant le stade du retard mental.

Conclusion :

Il est important de savoir diagnostiquer précocement la phénylcétonurie et mettre le patient sous régime afin de prévenir l'installation d'un retard mental qui est profond et irréversible.

Annexe : fiche d'exploitation

NOM :

PRENOM :

DDN :

Numéros de telephone :

ATCDs :

Personnels :

- Consanguinité :
- Fratrie :
- Période néonatale :
- Dépistage néonatale :
- Allaitement :
- Diversification :
- Développement psychomoteur :
- Développement intellectuel :
- Hyperactivité :
- Crises convulsives :
- Agressivité :
- Accès d'hyperexcitation :
- Auto agressivité :
- Comportement autistique :

Familiaux :

- Cas similaire dans la fratrie

Examen clinique :

P :

T :

PC :

Examen cutanéomuqueux :

- Peau :
- Cheveux :
- Yeux :

Examen neurologique :

- Hypertonie globale :
- Syndrome pyramidal :
- Tremblements :
- Syndrome parkinsonien :

Examen paraclinique :

Biologie :

- Taux PHE :
- Chromatographie des acides aminées :
- Test à la tétrahydrobioptérine (BH4) :
- Bioptérines urinaires :
- Mesure de l'activité de la DHPR :

Étude génétique :

Radiologie :

- TDM :
- IRM :

EEG :

Régime :

Traitement :

Évolution :

RÉFÉRENCES

- [1]. Fölling A. Über Ausscheidung von phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbecillität. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1934;227(1-4):169-81.
- [2]. Christ SE. Asbjørn Følling and the Discovery of Phenylketonuria. J Hist Neurosci. 2003;12(1):44-54.
- [3]. Willard R. Centerwall, Robert F. Chinnock, and Albert Pusavat. Phenylketonuria: Screening Programs and Testing Methods. Am J Public Health Nations Health. 1960 Nov; 50(11): 1667-1677.
- [4]. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of infants. Pediatrics [Internet]. 1963;32(3):338-43.
- [5]. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. In: Journal of Inherited Metabolic Disease. 2007. p. 430-8.
- [6]. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: At present and organization for future. Turk J Pediatr. 2001;43(2):97-101.
- [7]. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, De La Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: Molecular characterisation of mutations in Finland. J Med Genet. 1995;32(12):976-8
- [8]. Aoki, K, Ohwada, M, and Kitagawa, T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. J Inherit Metab Dis. 2007; 30: 608.

- [9]. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40(3):525-9.
- [10]. Zhan J-Y, Qin Y-F, Zhao Z-Y. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr*. 2009;5(2):136-9.
- [11]. Jiang J, Ma X, Huang X, Pei X, Liu H, Tan Z, et al. A survey for the incidence of phenylketonuria in Guangdong, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 3:185.
- [12]. Institutes N, Consensus H, Panel D. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108(4):972-82.
- [13]. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007. p. 466-81.
- [14]. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000
- [15]. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010 ; 126 : 333-41.
- [16]. Gonzalez MJ, Gassio R, Artuch R, Campistol J. Impaired neurotransmission in early-treated phenylketonuria patients. *Semin Pediatr Neurol* 2016 ; 23 : 332-40.

- [17]. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria : a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007 ; 92 :
- [18]. Muntau AC, Adams DJ, Belanger-Quintana A, et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2019 ; 127 : 1-11.
- [19]. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: A series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006;21(11):987-90.
- [20]. Blaskovics ME, Nelson TL. Phenylketonuria and its variations. A review of recent developments. *Calif Med* 1971;115:42-57.
- [21]. Yang Y, Gu Q, Zhang Z, Mi C, Wang L, Wu X. A clinical investigation of 228 patients with phenylketonuria in Mainland China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30(SUPPL. 2):58-60.
- [22]. Ris MD, Weber AM, Hunt MM, Berry HK, Williams SE, Leslie N. Adult psychosocial outcome in early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(4):499-508.
- [23]. Camdessanché JP, Jousserand G, Antoine JC. Musty odour, mental retardation, and spastic paraplegia revealing phenylketonuria in adulthood. Vol. 257, *Journal of Neurology.* 2010. p. 302-4.
- [24]. C.R. Scriver, S. Kaufman, R.C. Eisensmith, et al., The hyperphenylalaninemias, in: C.R. Scriver (Ed.), *Inherited Disease Vol 1*, McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 1015-1075.

- [25]. THIOULOUSE E., BERTHE M-C., COUDERC R. *Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 2010. Issue 425, Septembre–Octobre 2010, p. 53–64
Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol*. 1998 Dec;11(6):679–88 44.
- [26]. Procházková D, Jarkovský J, Haňková Z, Konečná P, Benáková H, Vinohradská H, et al. Long-term treatment for hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: A risk for nutritional Vitamin B12 deficiency? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11–12):1327–32
- [27]. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct [cited 2018 Jan 20];159 Suppl 2:S74–9.
- [28]. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen–Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Mol Genet Metab*. 2013;110.
- [29]. Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics*. 1997;99(3):345–50.
- [30]. Ris MD1, Weber AM, Hunt MM, Berry HK, Williams SE, Leslie N. Adult psychosocial outcome in early- treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1997 Aug;20(4):499–508.
- [31]. Demirdas S, KE C, PH B, CE H, AM B, RH S. – Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2015;28(4):545–50.

- [32]. van Spronsen FJ, J van Wegberg a M, Blau N, van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2017;8587(16):1–14.
- [33]. A Wiedemann, A Oussalah, E Jeannesson et Al .La phénylcétonurie De la diététique à la thérapie génique. *Médecine/Sciences (Paris)* 2020 ; 36 : 725–734
- [34]. Projet de modification du PNDS de la Phénylcétonurie, présenté par le groupe de travail, le 8 décembre 2017, lors du 9ème symposium PCU Biomarin, organisé le 14–12–2017 à Paris.
- [35]. HAS. Plan National de Diagnostic et de Soins pour la Phénylcétonurie. 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf.
- [36]. THIOULOUSE E., BERTHE M-C., COUDERC R. *Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 2010. Issue 425, Septembre–Octobre 2010, p. 53–64
Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol.* 1998 Dec;11(6):679–88 44.
- [37]. Wilson JMG, Jungner G. *Principes et pratique du dépistage des maladies*. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
- [38]. Bouchlariotou S, Tsikouras P, Maroulis G. Undiagnosed maternal phenylketonuria: Own clinical experience and literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(10):943–8.
- [39]. François Feillet . Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Phénylcétonurie . Filière Maladies rares G2M / Mai 2018, p8– 31

- [40]. Opladen, T., López-Laso, E., Cortès-Saladelafont, E., Pearson, T. S., Sivri, H. S., ... Kuseyri Hübschmann, O. (2020). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1).
- [41]. Khalid M. Sumaily, Ahmed H. Mujamammi ; Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies ; *International Journal of Health Sciences* 70 Vol. 11, Issue 5 (November – December 2017)
- [42]. Ponzzone, A., Spada, M., Ferraris, S., Dianzani, I., & de Sanctis, L. (2003). Dihydropteridine reductase deficiency in man: From biology to treatment. *Medicinal Research Reviews*, 24(2), 127-150
- [43]. Bodamer, O. A. (2010). Dépistage de la phénylcétonurie. *Annales Nestlé (Ed. Française)*, 68(2), 55-59.
- [44]. J Vockley, HC Andersson, KM Antshe et AL . (2013). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188-200
- [45]. Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150- S153
- [46]. Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22-26.
- [47]. Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S2-S9

- [48]. Garriga MM, Metcalfe DD. Aspartame intolerance. *Ann Allergy*. 1988;61:63-9.
- [49]. LaClair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *J Food Sci*. 2009;74(4).
- [50]. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009. p. 32-9.
- [51]. HAS. Plan National de Diagnostic et de Soins pour la Phénylcétonurie. 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf.
- [52]. Ahring K. et al, Dietary management practices in phenylketonuria across European centres, 2009
- [53]. SANTILLAN D, SANTILLAN M, HUNTER S. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Volume 201. Issue 3, Septembre 2009, p. 289. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres
- [54]. PEYNE E., MEYER M., VASSON M-P. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Volume 20. Issue 1. Mars 2006, p. 26-40.
- [55]. HAS, Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, disponible sur <http://www.has-sante.fr>, 2010
- [56]. Merk Serono, 2009
- [57]. EMEA, 2010
- [58]. HAS, Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, disponible sur <http://www.has-sante.fr>, 2009

- [59]. Feillet. F. Phénylcétonurie. Presse Méd 2006;35:502–8.
- [60]. Daelman L, Ewenzcyk C, Feillet F, et al. Phénylcétonurie de l'adulte : manifestations neu- rologiques et modalités évolutives. Rev Neurol 2012;168(Suppl.2):A111 [Abstract].
- [61]. Abadie V. Devenir à l'âge adulte du nou- veau-né atteint de phénylcétonurie. Arch Pediatr 2007;14:607–9.
- [62]. International database of patients and mutations causing BH4–reponsive HPA/PKU, 2005 <http://www.bh4.org/biopku.html>
- [63]. Lindner M, Haas D, Mayatepek E, Zschocke J, Burgard P. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria differs between patients with the same genotype. Mol Genet Metab. 2001 ; 73 : 104–6.
- [64]. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al; Association française pour le dépistage et la pré- vention des handicaps de l'enfance (AFDPHE). Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaniné- mie. Arch Pediatr 2005;12:594–601.
- [65]. Payne E, Meyer M, Vasson MP. Prise en charge nutritionnelle du jeunepatient phénylcétonurique. Nutr Clin Metab 2006;20:26–40.
- [66]. Spécola, N., & Chiesa, A. (2017). Alternative Therapies for PKU. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 5
- [67]. Sarodaya, N., Suresh, B., Kim, K.–S., & Ramakrishna, S. (2020). Protein Degradation and the Pathologic Basis of Phenylketonuria and Hereditary Tyrosinemia. International Journal of Molecular Sciences, 21(14), 4996.
- [68]. Feillet, F., & Bonnemains, C. (2013). La phénylcétonurie : nouveaux traitements. Archives de Pédiatrie, 20(10), 1165–1168.

- [69]. M A Cleary, R Skeath . Phenylketonuria . Paediatrics and ChildHealth, (2019) 29(3), 111-115
- [70]. Feillet, F., & Bonnemains, C. (2013). La phénylcétonurie :nouveaux traitements. Archives de Pédiatrie, 20(10), 1165-1168.
- [71]. Labarthe, F., Willot, S., Rouillet-Renoleau, N., Maakaroun- Vermesse, Z., Tardieu, M., Leuret, O., & Cantagrel, S. (2010).Nutrition des maladies métaboliques rares en pédiatrie. Réanimation, 19(5), 441-447
- [72]. Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger- Quint n , A., Bl u, N., Bosch, A. M., ... M cDon ld, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 5(9), 743-756.
- [73]. François Feillet . Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Phénylcétonurie . Filière Maladies rares G2M / Mai 2018, p8- 31
- [74]. F Ilgaz, C Marsaux, A Pinto et Al . Protein Substitute Requirements of Patients with Phenylketonuria on BH4 Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, (2021) Mar; 13(3): 1040
- [75]. Feillet, F. (2006). Phénylcétonurie. La Presse Médicale, 35(3), 502-508
- [76]. Regier DS ; Greene CI ; Phenylalanine Hydroxylase Deficiency ; Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 05 Jan 2017
- [77]. Castro, G., Hamilton, V., & Cornejo, V. (2017). Chilean Nutrition Management Protocol for Patients With Phenylketonuria. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 5,
- [78]. Van Spronsen, F. J., & Bélanger-Quintana, A. (2011). Outcomes of Phenylketonuria with Relevance to Follow-Up. JIMD Reports – Case and Research Reports, 2011/1, 49-55

- [79]. Castro, G., Hamilton, V., & Cornejo, V. (2017). Chilean Nutrition Management Protocol for Patients With Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 5,
- [80]. F Ilgaz, C Marsaux, A Pinto et Al . Protein Substitute Requirements of Patients with Phenylketonuria on BH4 Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, (2021) Mar; 13(3): 1040
- [81]. M A Cleary, R Skeath . Phenylketonuria . *Paediatrics and Child Health*, (2019) 29(3), 111-115
- [82]. González, M. J., Polo, M. R., Ripollés, P., Gassió, R., Ormazabal, A., Sierr , C., ... Campistol, J. (2018). White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13
- [83]. Regier DS ; Greene CI ; Phenylalanine Hydroxylase Deficiency ; Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 05 Jan 2017
- [84]. François Labarthe .Guide pratique de prise en charge diététique des patients phénylcétonuriques . société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (S.F.E.I.M.) . 2018 ; p-10
- [85]. Krause W, Halminsli M, McDonald L, Dempure P, Salvo R, Friedes SR *et al.* Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients treated with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1985 ; 75 : 40-8.
- [86]. SOBI (SWIDICH ORPHAN BIOVITRIUM) :Votre enfant est atteint de Tyrosinémie type I. Que savoir...pour mieux comprendre.BROCHURE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PARENTS ET AUX ENFANTS. Publiée en 2009.

- [87]. FRANCOIS FEILLET, LOÏC DE PARSCAU :La phénylcétonurie, Encyclopédie Orphanet Grand Public Mai 2012.