

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2010

N°45

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE

Soutenu devant le jury interrégional

le 27 septembre 2010

par **Sophie Tariel**

Conformément aux dispositions du décret

du 23 janvier 2003 tient lieu de :

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DEPISTAGE NEONATAL DES MALADIES METABOLIQUES.
PROJET D'EXTENSION ET BILAN DE LA PRISE EN CHARGE DE LA
PHENYLCETONURIE AU CHU DE NANTES : ANALYSE
RETROSPECTIVE SUR 10 ANNEES

Président : Monsieur Jean-Marie BARD

Membres du jury : Madame Kalyane BACH-NGOHOU

Monsieur Marc DENIS

Madame Sophie MIRALLIE-NUSSBAUMER

Madame Alice KUSTER

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
INTRODUCTION.....	8
GENERALITES.....	9
I. Le dépistage néonatal.....	9
I.1 Les erreurs innées du métabolisme.....	9
I.2 Le dépistage néonatal proprement dit.....	11
I.2.1 Définition	11
I.2.2 Historique	13
I.2.3 La situation en France	13
I.2.3.1 Organisation du dépistage néonatal	13
I.2.3.2 Les maladies dépistées en France	19
II. Etats des lieux du dépistage néonatal dans le Monde	22
II.1 Bilan du dépistage néonatal hors de France.....	25
II.1.1 Grande Bretagne.....	26
II.1.2 Allemagne	26
II.1.3 Pays-Bas	28
II.1.4 Autres pays européens.....	28
II.1.5 Australie et Etats-Unis	28
II.1.6 Bilan des EIM dépistées par MS/MS	32
II.2 Extension du dépistage néonatal en France	36
II.2.1 Conditions nécessaires à l'extension du dépistage néonatal	36
II.2.2 Arguments en faveur de l'élargissement du dépistage néonatal	37
II.2.3 Arguments allant à l'encontre de l'élargissement du dépistage néonatal	37

II.3	PNDS : projet d'extension du programme de dépistage néonatal français	38
II.3.1	Les critères d'évaluation définis par le PNDS	39
II.3.2	Plan de réalisation du PNDS	40
III.	Exemple de la première maladie dépistée : la phénylcétonurie	41
III.1	Rappels sur la maladie	41
III.1.1	Métabolisme de la phénylalanine	42
III.1.1.1	La voie principale	43
III.1.1.2	Les voies secondaires	44
III.1.2	Physiopathologie	46
III.1.3	Classification des hyperphénylalaninémies	47
III.1.3.1	Les phénylcétonuries	48
III.1.3.2	Les hyperphénylalaninémies	49
III.1.4	Présentation clinique	51
III.1.5	Les techniques de dosage de la phénylalanine	51
III.2	Bilan de la littérature sur l'apport du diagnostic néonatal dans	52
	la prise en charge de la phénylcétonurie	52
III.2.1	Intérêt du suivi des patients dépistés	53
III.2.1.1	L'enfance	53
III.2.1.2	L'adolescence	55
III.2.1.3	Les adultes	56
III.2.1.4	Cas particulier : la grossesse	57
III.2.2	Recommandations actuelles	58
III.2.2.1	Conduite à tenir devant une hyperphénylalaninémie : bilan initial	58
III.2.2.2	Traitement	64
	OBJECTIFS DU TRAVAIL	72
	MATERIELS ET METHODES	73
I.	Population étudiée	73

II. Technique de dosage de la phénylalanine au CHU de Nantes.....	73
III. Statistiques	74
RESULTATS	75
I. Réseau de prise en charge	75
II. Bilan du dépistage néonatal	75
II.1 Nombre de sujets ayant bénéficié du dépistage néonatal	76
II.2 Résultats du dépistage à J3	76
II.3 Prévalence annuelle et sur 10 ans	78
II.4 Classification	79
III. Suivi longitudinal des patients sur Nantes et Angers.....	79
III.1 Importance du régime sur la concentration de phénylalanine	79
III.2 Exemples de patients	80
III.2.1 Exemple de PCU typique	80
III.2.2 Exemple de PCU typique BH4 sensible.....	82
III.2.3 Exemple d'HMP reclassé en PCU atypique.....	84
III.2.4 Exemple d'hyperphénylalaninémie modérée permanente	85
III.2.5 Exemple d'HMP reclassée en PCU atypique BH4 sensible	86
III.2.6 Exemple de la grossesse d'une femme phénylcétonurique.....	87
III.3 Conséquences neurocognitives.....	88
III.3.1 Cas de patients ayant développé des problèmes neurocognitifs	88
III.3.2 Comparaison des concentrations de Phe et des « écarts de.....	
régime » entre patients avec ou sans problèmes neurocognitifs	93
DISCUSSION	97
CONCLUSION	104
ANNEXES	105
BIBLIOGRAPHIE	107

LISTE DES ABREVIATIONS

ACMG : American College of Medical Genetics

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

ANDEMEGEN : Association Nantaise pour le Dépistage et l'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse et à la Naissance

BH4 : Tétrahydrobioptérine

CoA : Coenzyme A

DNN : Dépistage Néo-Natal

EIM : Erreurs Innées du Métabolisme

HAS : Haute Autorité de Santé

HMP : Hyperphénylalaninémie Modérée Permanente

MCADD: Medium Chain Acyl-CoA Deshydrogenase Deficiency

MS/MS : Spectrométrie de Masse en Tandem

PAH : Phénylalanine Hydroxylase

PCU : Phénylcétonurie

Phe : Phénylalanine

PNDS : Programme National de Diagnostic et de Soins

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme

Figure 2 : Organisation du dépistage néonatal en France

Figure 3 : Carte de prélèvement

Figure 4 : Exemple de spectre de masse

Figure 5 : Carte des pays utilisant la MS/MS pour leur dépistage néonatal

Figure 6 : Schéma du catabolisme des acides gras

Figure 7 : Molécule de phénylalanine

Figure 8 : Voie métabolique principale de la phénylalanine

Figure 9 : Synthèse et régénération de la tétrahydrobioptérine, cofacteur des phénylalanine-, tyrosine- et tryptophane-hydroxylases

Figure 10 : Voies métaboliques secondaires de la phénylalanine

Figure 11 : Physiopathologie de l'hyperphénylalaninémie

Figure 12 : Enfants pris en charge précocement et arrêtant totalement leur régime

Figure 13 : Enfants pris en charge tardivement et arrêtant totalement leur régime

Figure 14 : Enfants pris en charge précocement et relâchant leur régime

Figure 15 : Enfants pris en charge tardivement et relâchant leur régime

Figure 16 : Relation entre la concentration de Phe maternel et le QI de l'enfant à l'âge de 7 ans

Figure 17 : Organigramme décisionnel du dépistage de la phénylcétonurie

Figure 18 : Organigramme décisionnel du diagnostic de la phénylcétonurie

Figure 19 : Dépistage des déficits en tétrahydrobioptérine

Figure 20 : Gène de la PAH

Figure 21 : Nombre d'enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal sur les 10 dernières années

Figure 22 : Résultat du dépistage à J3

Figure 23 : Dépistages suspects à J3

Figure 24 : « contrôlés positifs »

Figure 25 : « contrôlés normaux »

Figure 26 : Répartition des PCU

Figure 27 : Bilan du dépistage sur les 10 dernières années

Figure 28 : Suivi des parts de Phe de Melle B.

Figure 29 : Suivi des concentrations de Phe de Melle B.

Figure 30 : Suivi des concentrations de Phe et du régime chez un PCU typique

Figure 31 : Suivi des concentrations de Phe et du régime chez un PCU typique BH4 sensible

Figure 32 : Test au BH4 positif

Figure 33 : Suivi des concentrations de Phe et du régime chez un PCU atypique

Figure 34 : Suivi des concentrations de Phe et du régime chez un HMP

Figure 35 : Suivi des concentrations de Phe et du régime chez un PCU atypique BH4 sensible

Figure 36 : Suivi des concentrations et du régime pendant la grossesse

Figure 37 : Suivi d'un enfant diagnostiqué à l'âge de 6 ans

Figure 38 : Suivi d'un adolescent phénylcétonurique

Figure 39 : Suivi des concentrations de Phe chez un adulte PCU

Figure 40 : Comparaison des médianes des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-10 ans)

Figure 41 : Comparaison des médianes des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (10-18 ans)

Figure 42 : Comparaison du pourcentage d'« écarts » par rapport aux objectifs des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-10 ans)

Figure 43 : Comparaison du pourcentage d'« écarts » par rapport aux objectifs des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (10-18 ans)

Figure 44 : Comparaison des pourcentages d'« écarts » totaux des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-18 ans)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des maladies métaboliques dépistables par MS/MS

Tableau 2 : Les différentes maladies métaboliques dépistées en Europe

Tableau 3 : EIM examinées : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement

Tableau 4 : Principales études prospectives de dépistage néonatal par MS/MS

Tableau 5 : Classification des hyperphénylalaninémies

Tableau 6 : Suivi biologique des patients hyperphénylalaninémiques

Tableau 7 : Fréquence de la phénylcétonurie à l'ANDEMEGEN

INTRODUCTION

L'histoire du dépistage néonatal débute dans les années 60 sous l'impulsion de professionnels qui ont l'idée de faire pratiquer à tous les nouveau-nés, dans les jours suivant leur naissance, un prélèvement de sang dans le but de dépister une pathologie rare : la phénylcétonurie. En effet, un dépistage précoce permet d'éviter l'apparition de séquelles neurologiques graves grâce à de simples mesures diététiques. Par la suite, le dépistage d'autres maladies métaboliques et endocriniennes fut envisagé et ont alors été mis en place dans les pays développés des programmes de dépistage dont ont bénéficié des millions de nouveau-nés.

Actuellement en France, cinq maladies font l'objet du dépistage néonatal organisé : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et la drépanocytose (chez les enfants à risque d'abord, aux Antilles, en Guyane, puis en métropole).

Dans un premier temps, ce travail rapporte d'après une revue de la littérature, la situation actuelle du dépistage néonatal en Europe, aux Etats-Unis et en Australie et les perspectives à venir en termes d'extension dans notre pays. Dans un second temps, nous nous sommes penchés sur le dépistage de la phénylcétonurie, affection héréditaire due à un déficit en phénylalanine hydroxylase. Après avoir rappelé les caractéristiques de cette pathologie, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 10 ans (2000 -2009) sur sa prise en charge et son suivi au CHU de Nantes.

GENERALITES

I. Le dépistage néonatal

I.1 Les erreurs innées du métabolisme

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) ou maladies métaboliques héréditaires sont des maladies rares mais très diverses puisqu'il en existe environ 500. Prises individuellement, elles sont rares mais quand on les prend collectivement, leur prévalence globale est importante : de 1 sur 3500 à 1 sur 5000 naissances. Elles sont dues à des mutations de gènes qui altèrent l'activité de protéines (enzymes, transporteurs, protéines de structure) impliquées dans des voies métaboliques importantes.

Les EIM peuvent être classées en trois grands groupes (Chabrol et Cano 2006) :

Le groupe I : il s'agit de maladies du métabolisme intermédiaire qui vont entraîner une intoxication aiguë ou progressive du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc métabolique. Dans ce groupe, on distingue les amino-acidopathies telles que la phénylcétonurie, la leucinose, l'homocystinurie, la tyrosinémie, la plupart des aciduries organiques (méthylmalonique, propionique, isovalérique), les déficits du cycle de l'urée, les intolérances aux sucres (galactosémie, intolérance au fructose). Ces maladies nécessitent un diagnostic et un traitement très urgent, le plus souvent dans la période néonatale.

Le groupe II : il est constitué par les maladies du métabolisme qui entraînent un déficit de la production énergétique avec une déficience au niveau hépatique, du myocarde, du muscle ou du cerveau. Dans ce groupe sont inclus les glycogénoses, les déficits de la gluconéogenèse, les acidémies lactiques congénitales (avec les déficits en pyruvate carboxylase et pyruvate déshydrogénase), les déficits de la β -oxydation (exemple : déficit en déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes : MCADD) et enfin les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ensemble de ces pathologies peut s'exprimer, soit de façon aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou neurologique, soit de façon progressive entrant alors dans le cadre d'encéphalopathies métaboliques dégénératives.

Le groupe III : il est constitué par des maladies qui perturbent la synthèse ou le catabolisme des molécules complexes. Parmi ce groupe, on distingue les maladies du lysosome, les maladies de la biogenèse des peroxysomes, les maladies du trafic des protéines, en particulier les déficits congénitaux de la glycosylation. Ces pathologies s'expriment le plus souvent sur un mode progressif entrant alors dans le cadre d'encéphalopathies métaboliques dégénératives responsables d'un polyhandicap souvent sévère avec perte d'autonomie et décès pendant l'enfance ou chez le jeune adulte (Ricquier 2005).

Le diagnostic précis et le suivi des EIM reposent, d'une part, sur des examens classiques d'orientation (glycémie, cétose, ammoniémie...) et d'autre part, sur des méthodes d'analyses biochimiques complexes (exemple : chromatographie des acides aminés, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse des acides organiques, analyse des acylcarnitines), des dosages enzymatiques particuliers, et si cela est nécessaire la recherche de mutations de l'ADN (Figure 1).

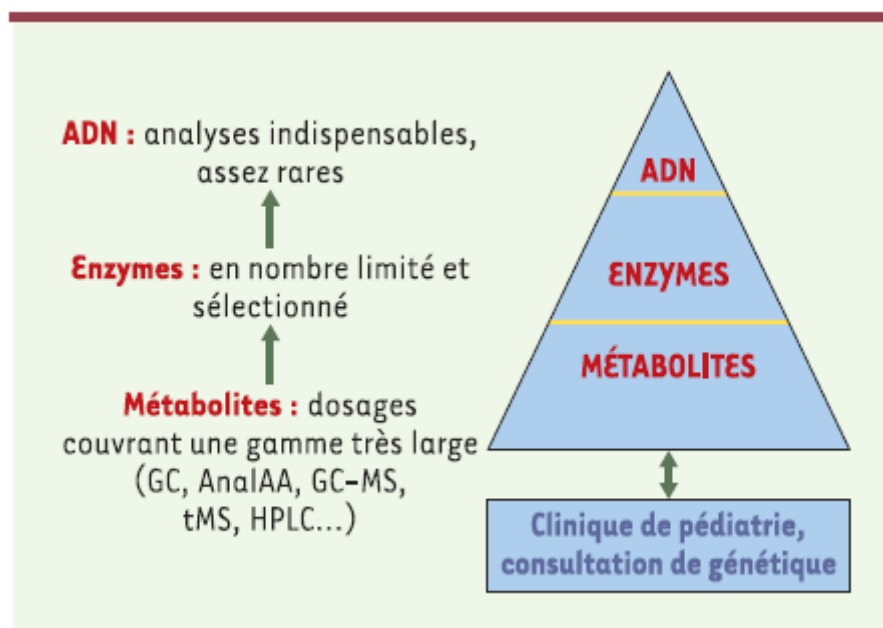


Figure 1 : Organisation du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme
d'après Ricquier, Médecine sciences, 2005

Le diagnostic d'une maladie héréditaire a une véritable importance tant pour les enfants que pour les familles. Comme nous l'avons vu précédemment, il est impératif que la prise en charge des enfants soit faite le plus précocement possible pour leur donner toutes les chances de mener une vie quasi-normale et c'est pour cette raison que le dépistage néonatal est nécessaire. Les parents sont demandeurs d'explications sur la pathologie de leurs enfants et sur les moyens de la prendre en charge. Ils ont accès à un conseil génétique leur permettant d'évaluer les risques pour une future grossesse au moyen d'un diagnostic prénatal.

Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie (PCU) a largement fait la preuve de son efficacité. Il s'offre à nous aujourd'hui des perspectives de dépistage d'un grand nombre d'EIM soulevant alors de véritables questions éthiques et de santé publique. Ces maladies étant d'une extrême diversité et complexité, leur diagnostic nécessite d'importants moyens et des expertises poussées tant au point de vue clinique que biochimique. C'est dans ce contexte que la France évalue actuellement la pertinence de l'extension de sa politique de dépistage.

I.2 Le dépistage néonatal proprement dit

I.2.1 Définition

Le dépistage néonatal (DNN) est un dépistage de masse destiné à toucher tous les nouveau-nés d'un pays dans le but de détecter une ou plusieurs affections, le plus souvent héréditaires, à des fins de prévention secondaire. Il s'inscrit dans le cadre des dépistages généralisés à l'ensemble ou à une fraction ciblée de la population. En 1968, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini des critères auxquels doit répondre une maladie pour justifier son dépistage de masse (Wilson et Jungner 1968) :

- la maladie représente un problème important de santé publique de par sa fréquence et son évolution,
- elle est détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques,
- son évolution est connue,

- il existe un traitement efficace préventif ou curatif,
- on dispose d'un test de détection fiable au stade préclinique,
- le test est acceptable par la population en général et recueille l'assentiment du sujet testé ou, si c'est un enfant, de ses parents, qui doivent bénéficier d'une information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques,
- le malade dépisté peut être examiné, traité et suivi dans le cadre de structures médicales performantes,
- le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne,
- le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade (Durand-Zaleski et Bastuji-Garin 2000).

Adapté au dépistage néonatal, on doit retenir que l'affection dépistée doit être grave et d'apparition précoce, d'une fréquence suffisante, accessible à un traitement efficace au stade préclinique, détectable par un test donnant lieu à un faible taux de faux positifs (pour éviter l'angoisse parentale et la consommation importante de ressources) et à un taux quasi nul de faux négatifs, peu coûteux et applicable à grande échelle (plus de 800 000 naissances par an en France). Le dépistage doit être accepté par les parents, ainsi que l'analyse génétique, si le dépistage est positif, permettant d'identifier la mutation en cause, comme c'est le cas dans la mucoviscidose. Tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né dans un but d'amélioration du pronostic. Enfin, tout programme de dépistage organisé doit être évalué régulièrement (J L Dhondt et J P Farriaux 1999). L'interprétation de ces critères est variable d'un pays à l'autre, ce qui explique les différences dans la nature et le nombre de maladies dépistées. On peut, soit restreindre ce nombre en invoquant les conséquences néfastes du « sur-diagnostic », soit l'augmenter afin d'étendre les objectifs du dépistage d'un bénéfice limité au nouveau-né à un bénéfice au profit de toute la famille (dépistage des hétérozygotes et dépistage prénatal en cas de future grossesse) (Godard et al. 2003).

I.2.2 Historique

En 1963, Robert Guthrie, bactériologiste américain, décrit une méthode de dosage simple, fiable et peu onéreuse de la phénylalanine (Phe) réalisée à partir d'une goutte de sang déposée sur un papier buvard (Guthrie et Susi 1963) : le « test de Guthrie ». C'est une véritable découverte car c'est la première fois que l'on peut éviter l'apparition d'une pathologie avant qu'elle ne s'exprime cliniquement et cela grâce à une simple analyse biologique. Dès 1966, Paris, Lille et Lyon débutent le dépistage de la PCU. En 1972, l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), association nationale régie par la loi 1901, est créée pour mettre en place le premier programme de dépistage français de la PCU chez tous les nouveau-nés. En 1978, elle lui associe le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale puis en 1996, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose chez les enfants à risque potentiel, et la mucoviscidose depuis 2002.

I.2.3 La situation en France

I.2.3.1 Organisation du dépistage néonatal

Le programme national de dépistage est organisé sur la base d'associations régionales (une par région administrative) regroupant des professionnels de santé impliqués dans l'action de prévention (pédiatres, obstétriciens, biologistes) et fédérés au sein de l'AFDPHE (Figure 2) (J. L. Dhondt et al.).

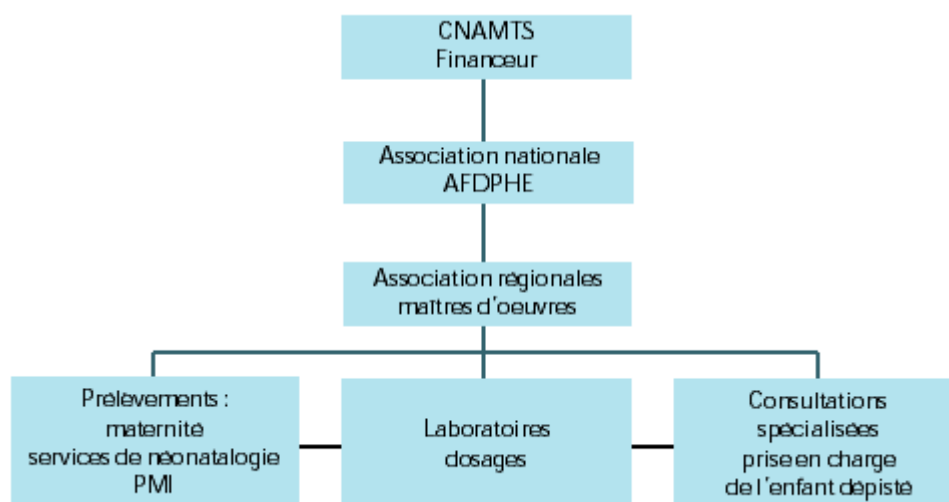


Figure 2 : Organisation du dépistage néonatal en France
d'après www.afdphe.asso.fr

- ◆ L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)

Elle 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, programme intégralement financé par la CNAMTS. Elle est garante de l'efficacité du programme de dépistage, établit les statistiques annuelles sur les maladies dépistées, prépare les états financiers trimestriels et la demande de budget annuel auprès de la CNAMTS et édite des documents d'informations destinés aux familles et aux professionnels. Elle crée des commissions spécialisées pour les techniques de dépistage (matériels et réactifs) ainsi que pour l'éthique qui sont chargées d'émettre des recommandations afin d'améliorer les bonnes pratiques (Ardaillou et Le Gall 2007).

Toutes les étapes du dépistage sont clairement définies, du prélèvement (technique, date, identification) jusqu'au dosage (marqueur, méthodologie, valeur seuil) ainsi que l'organigramme décisionnel pour chaque maladie : examens à effectuer sur le premier

prélèvement, contrôles à faire sur les prélèvements suivants chez les enfants « suspects », traitement à mettre en place en impliquant les parents des enfants malades (M. L. Briard 2003).

Une telle organisation nécessite une rigueur importante si l'on considère que :

- tous les nouveau-nés doivent avoir un prélèvement à J3,
- tous les laboratoires doivent avoir une performance identique,
- tous les nouveau-nés suspects doivent être pris en charge,
- tous les malades doivent être suivis par un médecin compétent,
- tous les produits nécessaires au traitement doivent être disponibles,
- tous les frais occasionnés doivent être assurés de façon pérenne.

♦ Les associations régionales

Elles sont au nombre de vingt-trois et assurent dans le territoire géographique dont elles dépendent toutes les actions nécessaires : depuis l'information des parents et la réalisation du prélèvement de sang en maternité jusqu'à l'annonce d'un diagnostic avec une prise en charge et un suivi adapté des malades repérés, en passant par la réalisation des tests biologiques spécifiques (J. -P. Farriaux et al. 2003). Chaque association a la responsabilité de créer son propre réseau professionnel comprenant :

- les services d'accouchement privés et publics qui sont en charge des prélèvements et qui informent les parents, les services de pédiatrie, les protections maternelles infantiles (PMI), ainsi que les médecins de ville qui réalisent les prélèvements non faits à la maternité (lors d'accouchement à domicile) et qui sont les premiers interlocuteurs en cas de demande d'un prélèvement de contrôle,
- les laboratoires, le plus souvent hospitaliers qui effectuent quotidiennement pour la région où ils sont situés les analyses nécessaires au dépistage de la PCU, de l'hypothyroïdie congénitale, de l'hyperplasie congénitale des surrénales et de la mucoviscidose. Pour la drépanocytose, les examens sont envoyés dans un des six laboratoires spécialisés (deux dans les DOM (Point à Pitre et Fort de France) et quatre en métropole : deux à Paris, un à Lille et un à Marseille)). Pour les tests de

biologie moléculaire complémentaires au dosage de la trypsine dans le dépistage de la mucoviscidose, les examens sont envoyés dans neuf laboratoires référents,

- un réseau de médecins spécialistes hospitaliers et privés (référents régionaux) qui assurent la prise en charge et le suivi des malades,
- un secrétariat régional qui gère les prélèvements reçus, les résultats, le suivi des résultats « anormaux » et assure un contact avec :
 - les maternités pour les tests reçus et le rendu des résultats,
 - les laboratoires pour les résultats normaux et anormaux ainsi que pour la suite donnée aux résultats pathologiques et aux demandes de contrôle,
 - les médecins traitants pour les demandes d'un prélèvement de contrôle et les demandes de convocation d'un bébé dont le test est anormal,
 - les médecins spécialistes.

De plus, elles fournissent aux maternités le matériel nécessaire au prélèvement (buvard, lancette, enveloppe affranchie pour l'envoi du prélèvement) ainsi qu'un dépliant expliquant aux familles le but du dépistage néonatal.

◆ Le dépistage en pratique

L'information préalable des parents et le consentement :

Le personnel de la maternité est chargé d'informer les futurs parents de l'existence d'un dépistage néonatal afin qu'ils puissent prendre la décision de le pratiquer sur leur enfant. Pour ce faire, un dépliant leur est remis qui permet de leur apporter les premières réponses (Annexe AFDPHE). En l'absence d'objection de leur part, le prélèvement sera réalisé sur la base du « qui ne dit mot consent ». Néanmoins, depuis la mise en place du dépistage de la mucoviscidose un consentement écrit des parents est nécessaire pour pouvoir effectuer d'éventuelles analyses génétiques. Ce consentement est recueilli au verso du carton de prélèvement.

La réalisation du prélèvement :

Le prélèvement se fait au niveau capillaire par piqûre au talon du nouveau-né, préalablement désinfecté à l'alcool, avec un vaccinostyle et dépôt des gouttes de sang sur le carton de prélèvement sans surcharge. Un disque de 6 mm de diamètre équivaut à 10µL de

Recto						
○	○	○	○	○	○	○
Remplir les 7 cercles						
1	2	3	4			
NOM : Né(e) le :			N-Né à risque de Drépanocytose : OUI ☐			
Prénom : Prélevé(e) le :			Terme (SA) :			
Sexe : M ☐ F ☐			Poids (g) :			
Nom J.F. Mère :			Transfusé ? oui ☐ non ☐			
Lieu d'accouchement et Code :			N° d'accouchement :			
Lieu (si différent) du prélèvement et Code :						
Adresse des parents :			Médecin à contacter si nécessaire :			
Tél. :			Ville :			

Verso						
AUTORISATION						
Après avoir été informés nous soussignés (noms, prénoms)						
mère, père de l'enfant			né(e) le			
autorisons ☐			n'autorisons pas ☐			
les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser, si besoin, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose.						
Fait le						
Signatures :						

La date du prélèvement :

17

La réalisation des tests :

Les techniques sont centralisées au niveau d'un laboratoire référent qui réalise tous les jours les différentes analyses pour le territoire de santé dont il dépend selon les techniques définies par l'AFDPHE. Les cartes de Guthrie sont découpées à l'aide d'un emporte pièce de taille précise permettant de standardiser la quantité de sang recueillie puis les dosages sont réalisés par des techniques définies par l'AFDPHE. Ces techniques ont été choisies pour leur simplicité (aptitude à analyser des volumes importants d'échantillons) et leur fiabilité. Mais elles ne sont pas totalement spécifiques et lorsque des résultats sont « suspects » un arbre décisionnel a été mis en place pour expliquer la démarche à suivre et les contrôles à effectuer sur le prélèvement. La qualité du dosage est sous-tendue par un contrôle permanent intra-laboratoire suivant le Guide de Bonnes Exécutions des analyses (GBEA) et par un contrôle externe par l'Agence du Médicament (J. P. Farriaux 2002).

Les faux négatifs restent très modérés, ils sont dûs à :

- l'absence de prélèvement,
- une erreur humaine, d'où la nécessité d'un personnel spécialisé, affecté spécifiquement au dépistage,
- un prélèvement inadéquat et donc non exploitable techniquement,
- une perte de prélèvement,
- une date de prélèvement trop précoce.

En revanche, aucun faux négatif n'est dû à un manque de fiabilité de la méthode. Leur fréquence doit pouvoir être réduite par :

- une identification nominale du prélèvement faite au moment du prélèvement et au lit du bébé,
- une inscription sur le carnet de santé après la réalisation du prélèvement et non avant,
- un numéro d'accouchement dans la maternité inscrit pour repérer les enfants n'ayant pas eu de prélèvement,

- le dépôt des prélèvements du jour dans un endroit réservé à cet effet et placés dans l'enveloppe d'envoi dès que possible.

Ethique :

Le dépistage néonatal ne peut être éthique que s'il répond à ces 4 qualités : il doit être systématique, coordonné, contrôlé et évalué. C'est un acte de médecine préventive au bénéfice exclusif du nouveau-né (1995).

I.2.3.2 Les maladies dépistées en France

A ce jour, cinq maladies sont dépistées : la PCU, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et la drépanocytose. La PCU étant abordée plus précisément dans la deuxième partie de ce manuscrit, les rappels ci-dessous ne concernent que les quatre autres maladies.

♦ L'hypothyroïdie congénitale

C'est la plus fréquente des maladies endocriniennes qui touche les enfants : 1/3 000 naissances. Elle est le plus souvent d'origine malformative (thyroïde ectopique ou athyréose) mais peut aussi être due à un trouble de l'hormono-synthèse et plus rarement à un déficit hypophysaire. Elle atteint majoritairement les filles. Elle se caractérise par une sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes, hormones indispensables à la croissance et au développement du bébé. Le déficit en hormones thyroïdiennes, stimule par rétrocontrôle la production hypophysaire de TSH. C'est donc celle-ci qui est dosée au cours du dépistage. Il est à noter cependant que le dosage de ce paramètre seul ne permet pas de détecter les hypothyroïdies d'origine centrale. A la naissance, l'enfant est asymptomatique. Les premiers signes vont apparaître progressivement dans les semaines ou les mois qui suivent, en l'absence de traitement. Il est donc important de prendre en charge les nouveau-nés le plus précocement possible (11 à 12 jours de vie) car un traitement simple existe et permet à l'enfant de se développer normalement : la L-thyroxine (Garnotel et Jaisson 2006).

En cas de dépistage positif, seront effectués sur de nouveaux prélèvements, des dosages de TSH, de T4 libre et de thyroglobuline pour vérifier l'absence de tissu thyroïdien ou la présence d'une glande ectopique.

♦ L'hyperplasie congénitale des surrénales

C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive touchant 1/18 000 personnes et correspondant à un trouble héréditaire de fonctionnement de la glande surrénale. La forme la plus fréquente correspond à un déficit en 21-hydroxylase qui entraîne un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Par rétrocontrôle, l'hypocorticisme stimule l'antéhypophyse, augmentant la sécrétion d'ACTH et la production des précurseurs surrénaliens (17-OH progestérone) en amont du bloc enzymatique. A la naissance, chez les enfants atteints, les concentrations de 17-OH progestérone sont élevées. En l'absence de prise en charge, l'hyperplasie congénitale des surrénales peut entraîner une déshydratation potentiellement létale (syndrome de perte de sel), des troubles de croissance staturale et osseuse, une puberté précoce chez le garçon et des anomalies des organes génitaux externes observables chez la petite fille à la naissance (Larsson 2001).

Une fois le diagnostic posé, l'enfant est mis sous traitement substitutif (prise orale de fludrocortisone® et d'hydrocortisone®) et pourra ainsi mener une vie tout à fait normale.

♦ La mucoviscidose

Il s'agit d'une maladie génétique, autosomique récessive, touchant 1/4 000 nouveau-nés. Cette pathologie est due à une anomalie de la protéine Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) qui assure le transport du chlore à travers la membrane des cellules épithéliales des bronches et des canaux pancréatiques. Elle est caractérisée par des sécrétions muqueuses anormales pouvant toucher différents organes comme le poumon ou le pancréas exocrine. L'enfant n'a généralement pas de signe clinique évocateur à la naissance, si ce n'est une possible occlusion intestinale. Les signes apparaissent dans les premières semaines de vie sous forme de bronchites à répétition, de diarrhées ou de mauvaise prise de poids, mais ne sont pas spécifiques de la maladie. Le dépistage de cette pathologie s'effectue en deux temps, tout d'abord un dosage de trypsine immunoréactive (TIR). En effet, chez l'enfant atteint de

mucoviscidose, le mucus anormalement épais bloque la voie de passage du pancréas à l'intestin grêle, empêchant ainsi le trypsinogène d'atteindre l'intestin, qui, par conséquent, passe dans le sang. Cette anomalie est détectée par le dosage de la trypsine immunoréactive qui s'est accumulée dans le sang. Ce dosage, non spécifique de la mucoviscidose, permet néanmoins d'orienter le diagnostic vers cette pathologie. Puis, en cas de valeur élevée, une recherche génétique des 30 mutations les plus fréquentes du gène Cystic Fibrosis (CF) est effectuée et permet d'améliorer la sensibilité du test biochimique. La mutation la plus fréquemment retrouvée est la *F508del* (dans 70% des cas). En fonction du résultat du test génétique, un test de la sueur sera effectué pour vérifier l'expression clinique de la maladie. Une concentration d'ion chlorure dans la sueur supérieure à 60 mmol/l est considérée comme anormale et l'enfant sera alors adressé vers un centre de ressource et de compétence pour la mucoviscidose (CRCM). Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie. Néanmoins, une prise en charge précoce et adaptée est bénéfique à la qualité de vie des enfants atteints (Garnotel et Jaisson 2006).

◆ La drépanocytose

Cette maladie génétique à transmission autosomique récessive touche essentiellement la population d'origine africaine (1/7 000 naissances). Elle est due à la présence d'une hémoglobine anormale (HbS, HbC) qui va précipiter dans les globules rouges, les déformer et les empêcher de circuler normalement. Il n'y a pas de signes cliniques à la naissance en raison de la persistance de l'hémoglobine fœtale dans les premiers mois de vie mais à partir du troisième mois, des complications peuvent apparaître à type d'infections, de crises douloureuses dues à l'obstruction des vaisseaux, d'anémie aigüe (Bardakjian et al. 2000). Le dépistage de cette pathologie est systématique dans les DOM-TOM, mais n'est réalisé en métropole que dans les populations à risque. Il repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine anormale par iso-électrofocalisation. En cas d'anomalie, le diagnostic est confirmé par électrophorèse ou chromatographie liquide à haute performance et doit être complété par une étude de l'hémoglobine des parents. Il n'existe pas de traitement efficace de la maladie, mais des mesures préventives (vaccination anti-pneumococcique, transfusions, hydroxyurée) améliorent notablement la qualité de vie et diminuent la mortalité des sujets atteints. Les conséquences mêmes de la maladie justifient l'intérêt du dépistage néo-natal.

L'enfant devra être suivi par une équipe hospitalière spécialisée et la famille éduquée pour savoir reconnaître les situations à risque (Bardakjian et al. 2000).

Outre ces cinq pathologies dépistées par des techniques classiques, de nouvelles technologies, telle la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), permettent maintenant le dépistage de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. De nombreux pays européens ont ainsi étendu leurs programmes à des affections ne remplissant pas ou pas entièrement les critères classiques du dépistage de masse. Néanmoins, avant d'étendre le dépistage néonatal à une pathologie donnée, il est indispensable de vérifier qu'un tel dépistage apporte réellement des bénéfices. Dans ce contexte, en France, un véritable débat s'est ainsi ouvert et un Programme National de Diagnostic et de Soin (PNDS) a été élaboré par la Haute Autorité de Santé. Celui-ci est chargé d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies métaboliques.

II. Etats des lieux du dépistage néonatal dans le Monde

Dans les années 1990, l'application de la MS/MS au dépistage néonatal a permis de dépister rapidement et simultanément plus d'une trentaine d'EIM à partir d'un même échantillon. En effet, la MS/MS permet d'obtenir, à partir d'une goutte de sang séchée sur buvard après extraction et dérivation, des profils quantitatifs des acides aminés et des acyl-carnitine. Son utilisation a été validée pour le diagnostic d'une série d'EIM des acides aminés, des acides organiques et des acides gras (Cheillan et al. 2004) (Rashed 2001) (Rashed, Rahbeeni, et Ozand 1999). Cette technologie peut être utilisée de façon sélective pour dépister des EIM particulières ou, en mode balayage, pour détecter tous les profils métaboliques liés à plus d'une trentaine de maladies de cette famille. Elle présente l'avantage de pouvoir séparer, identifier et quantifier, sur la base de leur rapport masse/charge, les molécules d'intérêts en quelques minutes. Les résultats sont rendus sous forme d'un graphique appelé spectre de masse (Figure 4).

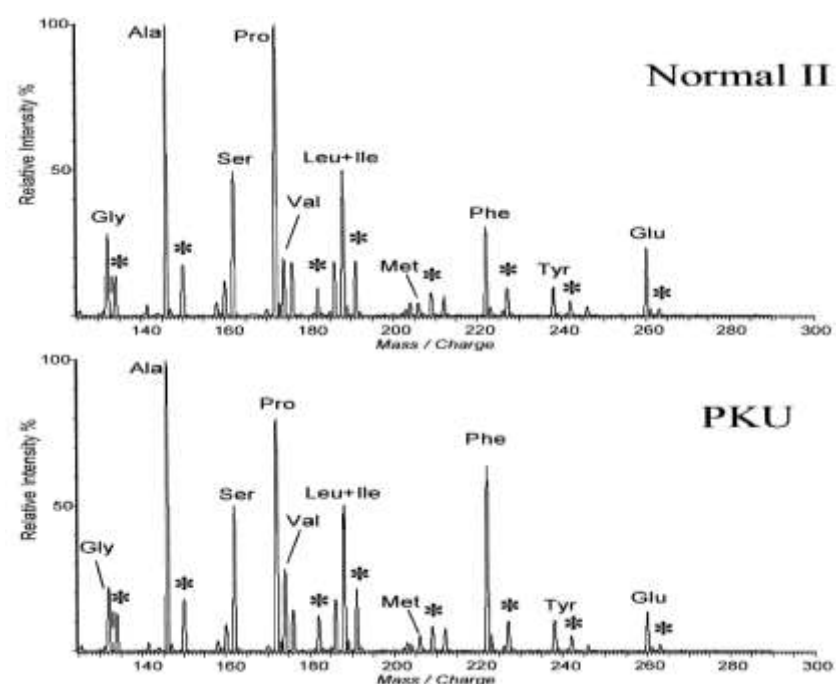


Figure 4 : Exemple de spectre de masse
d'après Rashed, Journal of Chromatography, 2001

Groupes	Maladies	Abbreviations
Aminoacidopathies et déficits du cycle de l'urée	Phénylcétonurie (Phenylketonuria)	PCU (PKU)
	Leucinose (Maple syrup urine disease)	MSUD
	Tyrosinémie I (Tyrosinemia type I)	TyrI
	Homocystinurie (Homocystinuria)	Homocyst
	Citrullinémie I (Citrullinaemia I)	Cit
	Acidurie arginosuccinique (Arginosuccinate lyase deficiency)	ASL
	Argininémie (Arginase deficiency)	ArginaseD
Aciduries organiques	Acidurie glutarique type I (Glutaric aciduria type I)	GA I
	Acidurie isovalérique (Isovaleric aciduria)	IVA
	Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency)	MBD
	Acidurie méthylmalonique (Methylmalonic aciduria)	MMA
	Acidurie propionique (Propionic aciduria)	PA
	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-methylcrotonyl-CoA dehydrogenase deficiency)	3-MCDD
Déficits de la beta-oxydation des acides gras	Déficit en carnitine palmitoyl transférase I (carnitine palmitoyltransferase I deficiency)	CPT ID
	Déficit en carnitine palmitoyl transférase II (carnitine palmitoyltransferase II deficiency)	CPT IID
	Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (carnitine-acylcarnitine translocase deficiency)	CACTD
	Déficit de transport en carnitine (systemic carnitine transporter deficiency)	CTD
	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne moyenne (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	MCADD
	Déficit en 3-hydroxy acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne longue (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)	LCHADD
	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des AG à très longue chaîne (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	VLCADD
	Déficit en bêta-kétothiolase (Beta-ketothiolase deficiency)	KTD HMG-CoA LD
	Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase deficiency)	
	Déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (Guanidinoacétate méthyltransferase deficiency)	GAMTD
	Déficit multiple en carboxylase	MCD

Tableau 1 : Listes des maladies métaboliques dépistables par MS/MS
d'après Bodamer, Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007

II.1 Bilan du dépistage néonatal hors de France

Depuis une dizaine d'années, certains pays ont donc décidé d'élargir leur programme de dépistage néonatal. Deux applications de la MS//MS sont particulièrement intéressantes : le profil des acyl-carnitines et le dosage semi-quantitatif des acides aminés. Le premier permet de diagnostiquer les déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras et certaines aciduries organiques, le second permet lui de diagnostiquer les principales amino-acidopathies et les déficits du cycle de l'urée (Tableau 1) (Bodamer, G F Hoffmann, et M Lindner 2007). En Europe, tous les pays (27 Etats membres + la Suisse) pratiquent le dépistage néonatal mais seulement 11 utilisent la MS/MS (Figure 5).

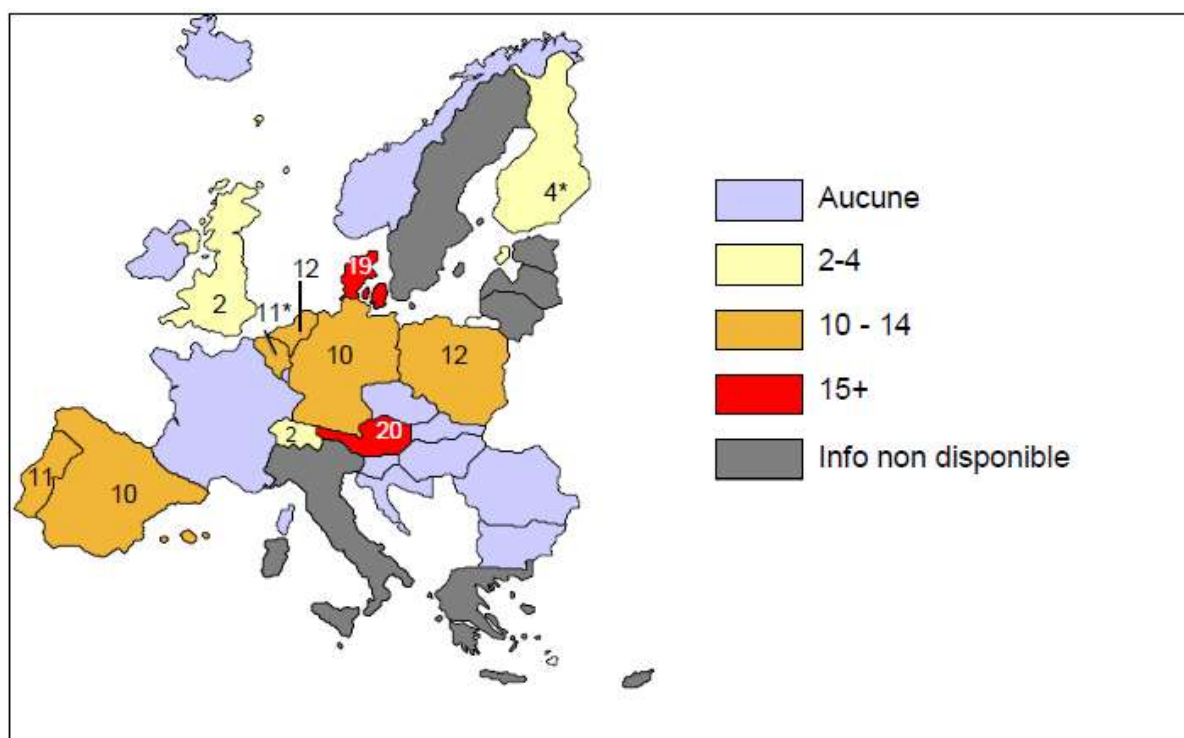


Figure 5 : Nombre d'EIM dépistées par pays par MS/MS dans l'Union européenne et l'espace économique européen
d'après Bodamer, Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007

Néanmoins, dans les pays qui ont adopté cette nouvelle technologie, le nombre de pathologies dépistées varie énormément (de 2 à 20 pathologies : Tableau 2). L'explication ne se trouve pas tant dans une différence de prévalence, les populations européennes possédant approximativement le même patrimoine génétique, mais plutôt dans une différence d'approche des risques et des bénéfices des pathologies (Wieser 2010) (R J Pollitt 2007). Les

associations de parents, les industriels, les politiques, parfois le corps médical lui-même, exercent des pressions pour augmenter le nombre de pathologies dépistées (Clague et Thomas 2002) (Lashley 2002). Chaque état interprète à sa façon les critères de Wilson et Jungner (Wilson et Jungner 1968).

II.1.1 Grande Bretagne

En Grande Bretagne, des évaluations sur le dépistage néonatal des EIM ont été conduites au début des années 2000. Elles recommandaient alors que soit mises en place des études pilotes pour évaluer la MS/MS dans le cadre du dépistage néonatal (R J Pollitt et al. 1997). Suite à ces études, il a été établi qu'il y avait un niveau de preuve suffisant pour justifier l'introduction de la MS/MS pour dépister la PCU (déjà dépistée par une autre technique) et le MCADD (R J Pollitt 2009). Ainsi, la PCU et le MCADD sont dépistés de façon systématique depuis 2009 par MS/MS. Pour les autres EIM, les données actuelles (incidence, évolution à long terme) sont insuffisantes pour justifier d'un dépistage systématique mais si dans l'avenir la Grande-Bretagne souhaite étendre son nombre d'EIM dépistables, elle possède les infrastructures nécessaires pour cela (Sharrard et Rodney Pollitt 2007).

II.1.2 Allemagne

L'Allemagne est une pionnière dans le dépistage des EIM par MS/MS avec de larges études pilotes menées en Bavière, dans le Bade-Wurtemberg et en Basse-Saxe dès la fin des années 1990. Elle a acquis une véritable expérience pour un vaste éventail de maladies. En 2002, la Commission Interdisciplinaire de Dépistage de la Société Allemande de Pédiatrie décide de porter une étude sur 10 EIM (PCU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID, CACT, IVA et GA I) dont elle estime que le dépistage est nécessaire ainsi que sur 6 autres dont elle juge avoir besoin de plus d'informations. En décembre 2004, suite à cette évaluation, le Ministère de la Santé prend alors la décision de se limiter aux 10 EIM approuvées précédemment et d'interdire le rendu de tout autre résultat, même pathologique, obtenu lors de l'analyse pour les autres EIM (R J Pollitt 2006).

Country	No of centres	Population*(millions)	Number of infants screened**(average sample number/ screening laboratory)	Disorders included in extended screening by MS/MS
Austria(including South Tyrol, Italy)	1	8.18	77 186(77 186)	PKU, MSUD, TyrI, Cit, ASLD, Homocyst, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD
Belgium	6	10.29	105 335(17 555)	PKU, MSUD, TyrI, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD
Bulgaria	1	7.55	63 190	None
Croatia	1	4.43	No information	None
Czech Republic	4	10.25	93 685(23 421)	None
Denmark	1	5.38	66 657(66 657)	PKU, MSUD, Cit, ASLD, ArginaseD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD (pilot study, not 100% population coverage)
Finland	40	5.19	56 000(1 400)	None
France	22	59.94	764 212(34 737)	None
Germany	13	83.43	725 125(60 427)	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, IVA, GA I
Great Britain***	20	54.78	625 749(32 287)	MCADD (pilot project, not 100% population coverage)
Hungary	4	10.05	approx. 100 000(25 000)	None
Iceland	1	0.308	4 000(4 000)	None
Ireland	1	3.92	62 000(62 000)	None
Italy	22	57.74	566 169(25 734)	No information
Netherlands	5	16.14	200 635(40 127)	PKU, MSUD, Homocyst, TyrI, MCADD, LCHADD, VLCADD, HMG-CoA LyaseD, IVA, GA I, 3-MCCD
Norway	1	4.54	56 846(56 846)	None
Poland	8	38.62	352 152(44 019)	PKU, MSUD, TyrI, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, IVA, GA I; one centre screens for 30% of population
Portugal	1	10.10	112 557(112 557)	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, IVA, GA I, GAMTD
Romania	No information	22.28	No information	None
Serbia	1	10.50	57 354(57 354)	None
Slovakia	1	5.43	No information	None
Slovenia	1	1.94	14 000(14,000)	None
Spain	20	40.11	441 297(22,064)	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, IVA, GA I; one centre screens <10% of population)
Switzerland	1	7.32	74 450 74 450	PKU, MCADD
Total	176	478 418	4 618 599	

Tableau 2 : Les différentes maladies métaboliques dépistées en Europe par MS/MS
d'après Bodamer, Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007.
(abréviations voir tableau 1)

II.1.3 Pays-Bas

Aux Pays-Bas, c'est le Health Council qui est responsable du programme de dépistage néonatal. Plus de 30 maladies ont été évaluées et classées en 3 catégories en fonction de leur bénéfice potentiel pour l'enfant à naître. Seul le dépistage des maladies appartenant à la première catégorie, c'est-à-dire pour lesquelles le dépistage permet d'éviter des effets graves et irréversibles est recommandé. En 2005, un rapport du Health Council recommande ainsi le dépistage de 15 nouvelles maladies, 12 sont dépistables par MS/MS (PCU, MCADD, GA I, HMG CoA LD, MCD, Homocyst, 3MCDD, IVA, LCHAD, MSUD, VLCAD et TYR I), les 3 autres (mucoviscidose, drépanocytose et déficit en biotinidase) le sont par d'autres techniques (Bolhuis et Page-Christiaens 2005).

II.1.4 Autres pays européens

En Suisse, depuis 2005, le dépistage par MS/MS est limité à la PCU et au MCADD. Cependant, les profils métaboliques des acylcarnitines et des acides aminés, générés simultanément au niveau du laboratoire, sont archivés mais ne sont pas divulgués. En cas de suspicion clinique d'EIM, ces données sont alors recherchées dans les archives (PNDS extension du dépistage néonatal, 2009).

En Belgique, dans la communauté flamande, 17 maladies sont dépistées par MS/MS (Tableau 2) alors que dans la communauté wallonne, cette technologie n'est pas utilisée (Bodamer et al. 2007).

II.1.5 Australie et Etats-Unis

En Australie, le dépistage des EIM par MS/MS est fait depuis la fin des années 1990. A ce jour 31 EIM y sont dépistées par MS/MS. Une grande étude a été menée afin de comparer le devenir à 6 ans des personnes dépistées à la naissance ou diagnostiquées cliniquement. Les critères comportaient le statut physique et intellectuel, la croissance, le niveau de scolarisation, le régime, les traitements, les admissions à l'hôpital. Il en est ressorti que les personnes dépistées à la naissance présentaient de meilleurs résultats avec moins de décès et moins de handicaps sévères. Il a aussi été observé un doublement du nombre d'EIM

(15,2 cas pour 100 000 contre 7,5 cas pour 100 000) chez les patients dépistés à la naissance par rapport à ceux diagnostiqués cliniquement (Bridget Wilcken et al. 2003).

Aux Etats-Unis, jusqu'en 2005, chaque état choisissait les EIM qu'il souhaitait dépister (Kenner et Moran 2005). Depuis 2005, l'American College of Medical Genetics a établi une liste de critères permettant de définir quelles EIM devaient être dépistées. Il a été attribué à chaque pathologie un score selon ses caractéristiques cliniques, les caractéristiques analytiques du test de dépistage, le diagnostic, le traitement et la prise en charge des malades, mais sans prendre en considération les problèmes économiques et éthiques. Les groupes d'experts ont ainsi identifié 29 EIM principales devant être dépistées en première intention, dont 20 par MS/MS. A celles-là, il s'ajoute une liste de 25 EIM, considérées comme des maladies cibles secondaires, qui soit, font partie du diagnostic différentiel des maladies principales soit, possèdent une signification clinique mais n'ont pas de traitement efficace, ou soit encore, pourraient être découvertes incidemment au décours du dépistage des maladies cibles principales (Little 2008).

Les 20 EIM principales dépistables par MS/MS sont présentées dans le tableau 3 ainsi que quatre des maladies cibles secondaires, dépistées en routine dans certains pays européens. Elles ont été classées par ordre de pertinence selon les scores du plus au moins pertinent. Un traitement est disponible dans 79% des cas (19/24 EIM) et dans 71% des cas (10 EIM/14 renseignées) seul le dépistage par MS/MS est possible.

Erreurs innée du métabolisme	Prévalence	Test de dépistage disponible Autre que le MS/MS	Sensibilité	Spécificité	Traitement disponible	Bénéfice d'un diagnostic précoce	Pertinence du dépistage	Score ACMG	Nb pays UE/EEE dépistant (pays figure 5)
Phénylcétonurie	1/15 000	Oui	☐ 100%	99,95- 99,96	Oui	Oui	++	1663	Tous sf Finlande
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne	1/15 000	Non	☐ 100%	99,98	Oui	Oui	++	1799	11
Acidémie isovalérique	1/100 000	Non		99,98- 99,99	Oui	Oui	++	1493	8
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longues	>1/75 000	Non		99,98- 99,99	Oui	Oui	++	1493	8
Leucinose	1/185 000	Oui	Près de 100%	99,99	Oui	Oui	++	1483	8
Déficit en glutaryl CoA déshydrogénase	1/50 000			99,98	Oui	Oui	++	1435	8
*Déficit en carnitine palmitoyl transférase	<1/100 000	Non			Oui	Oui	++	1131	7
Déficit en 3- hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes longues	1/50 000- 1/200 000	Non		>99,99	Oui	Oui/ ?	+	1445	9
Acidurie 3-hydroxy- 3-méthylglutarique	<1/100 000			99,98	Oui	Oui	?	1420	4
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	<1/100 000	Non			Oui	Oui/ ?	+	1418	0
Déficit multiple en carboxylases	<1/100 000			99,99	Oui	Oui	?	1386	1
Acidémie méthylmalonique isolée, vit 12 résistante	>75 000				Oui	?	+	1358	3

Tableau 3 : Erreurs innées du métabolisme
d'après PNDS extension du dépistage néonatal, 2009

☐ maladies cibles secondaires ; ++ aucun doute ; + favorable ; ? douteux ; - pas favorable

Erreurs innée du métabolisme	Prévalence	Test de dépistage disponible Autre que le MS/MS	Sensibilité	Spécificité	Traitement disponible	Bénéfice d'un diagnostic précoce	Pertinence du dépistage	Score ACMG	Nb pays UE/EEE dépistant (pays figure 5)
Homocystinurie	<1/100 000	Oui		99,96	Oui	Oui	+	1357	2
3-méthylcrotonyl glycinurie	1/40 000 à 1/50 000			99,98	Oui	?	-	1355	4
Acidémie méthylmalonique isolée, vit 12 sensible	<1/100 000				Oui	?	+	1343	0
Acidémie propionique	>75 000				Oui	?	+	1333	3
Défaut de captation la carnitine cellulaire	<1/100 000				Oui	Oui	+	1309	3
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase	<1/100 000				Oui	Oui	+	1282	2
Citrullinémie	<1/100 000	Non	Près de 100%		?	?	+	1266	2
Acidurie arginosuccinique	<1/100 000	Non	Près de 100%		?	?	+	1263	2
Tyrosinémie de type I	<1/100 000	Oui		99,98	Oui	Oui	+	1257	3
*Argininémie	<1/100 000				?	Oui	+	1143	7
*Déficit en carnitine palmitoyl transférase II	<1/100 000	Non			?	?	+	1169	7
*Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase	<1/100 000	Non			?	?	+	1141	7

II.1.6 Bilan des EIM dépistées par MS/MS

De très nombreuses études rétrospectives, des études pilotes et des projets prospectifs ont été réalisés depuis quelques années. Les résultats des principales études prospectives sont réunis dans le tableau 4 (E W Naylor et D H Chace 1999) (Zytkovicz et al. 2001) (Shigematsu et al. 2002) (Schulze et al. 2003) (Bridget Wilcken et al. 2003).

Pays/année	Effectif	Analytes testés	Résultats
États-Unis 1999 [16]	700 000	AC AA	163 patients (1/4 300) 86 amino-acidopathies 45 déficits de la β -oxydation des acides gras (36 MCAD) 32 aciduries organiques
États-Unis 2001 [17]	160 000	AC AA	42 patients (1/3 800) 22 amino-acidopathies 17 déficits de la β -oxydation des acides gras (10 MCAD) 3 aciduries organiques
Allemagne 2002 [18]	503 000	AC AA	179 patients (1/2 800) 95 amino-acidopathies 63 déficits de la β -oxydation des acides gras (53 MCAD) 21 aciduries organiques
États-Unis 2002 [19]	320 000	AC AA	77 patients (1/4 200) 23 amino-acidopathies 31 déficits de la β -oxydation des acides gras (24 MCAD) 23 aciduries organiques
Australie 2002 [20]	74 400	AC AA	19 patients (1/3 900) 8 amino-acidopathies 8 déficits de la β -oxydation des acides gras (5 MCAD) 3 aciduries organiques
Espagne 2002 [21]	26 900	AC AA	15 patients (1/1 800) 8 amino-acidopathies 4 déficits de la β -oxydation des acides gras (3 MCAD) 3 aciduries organiques
Belgique 2002 [22]	60 000	AC AA	18 patients (1/3 300) 9 amino-acidopathies (4 PCU) 3 déficits de la β -oxydation des acides gras 6 aciduries organiques
Japon 2002 [23]	102 200	AC AA	13 patients (1/7 800) 4 amino-acidopathies 2 déficits de la β -oxydation des acides gras 7 aciduries organiques (5 acidémies propioniques)
Allemagne 2003 [24]	250 000	AC AA	106 patients (1/2 400) 65 amino-acidopathies 24 déficits de la β -oxydation des acides gras (16 MCAD) 17 aciduries organiques
Australie 2003 [25] ^(a)	362 000	AC AA	57 patients (1/6 350) 15 amino-acidopathies 29 déficits de la β -oxydation des acides gras (17 MCAD) 12 aciduries organiques

MCAD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne moyenne ; PCU : phénylcétonurie ; (a) cette étude n'a pas comptabilisé les phénylcétonuries.

Tableau 4 : Principales études prospectives de dépistage néonatal par MS/MS
d'après Cheillan, Annales de Biologie Clinique, 2004

Les effectifs de ces études prospectives, entre 27 000 et 700 000 nouveau-nés, permettent d'obtenir des informations statistiquement significatives. L'incidence globale moyenne, toutes EIM confondues, est de 1/4 600 personnes (de 1/1 800 jusqu' à 1/8 400). Ce chiffre est lié au fait que la MS/MS permette de diagnostiquer de nouvelles formes de maladies héréditaires du métabolisme, et notamment des phénotypes moins sévères non diagnostiqués dans les approches précédentes. Dans toutes les études, les taux de faux négatifs sont quasiment nuls mais il a souvent été nécessaire de réajuster les valeurs seuils après une période probatoire. Les concentrations de faux positifs sont très acceptables et sont pour la plupart inférieures à 0,5% (Schulze et al. 2003) (Bridget Wilcken et al. 2003).

Comme nous venons de le voir, les politiques de dépistage sont différentes selon les pays et cela malgré le fait que la plupart utilise les critères de Wilson et Jungner (Wilson et Jungner 1968) pour évaluer la pertinence du dépistage. Parmi ces critères, certains sont encore aujourd'hui majoritairement acceptés comme étant indispensables. Il s'agit de l'existence (1) d'un traitement, (2) d'un test de dépistage fiable et (3) du fait qu'il existe un réel bénéfice à diagnostiquer précocement la maladie.

L'analyse des résultats (Cheillan et al. 2004) montre que ce sont les amino-acidopathies qui sont le plus fréquemment retrouvées (48,6% des malades), suivi par les déficits de la β -oxydation des acides gras (32,9% des malades) et enfin les aciduries organiques (18,5% des malades). Si on s'intéresse plus précisément aux déficits de la β -oxydation des acides gras on observe que le MCADD est le plus fréquemment retrouvé (164/226 déficits de la β -oxydation des acides gras, soit dans 72% des cas).

Le tableau 3 montre que le dépistage semble être incontestable pour deux pathologies : la PCU, déjà dépistée de nos jours, et le MCADD. Seules ces 2 pathologies réunissent tous les critères nécessaires. Elles font partie (1) des 19 EIM pour lesquelles il existe un traitement, (2) des 14 EIM pour lesquelles un diagnostic précoce est bénéfique, (3) des 5 EIM pour lesquelles la sensibilité du test de dépistage est proche de 100% et enfin (4) elles font partie des 5 EIM dont la prévalence est $\leq$ à 50 000. De plus, elles sont les seules à avoir une forte prévalence de l'ordre de 1/15 000 naissances. Le MCADD peut donc prétendre, au même titre que la PCU, à être dépisté de façon systématique (PNDS extension du dépistage néonatal 2009).

♦ MCADD : physiopathologie

Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyenne (MCADD) est une maladie autosomique récessive dont la prévalence est de 1/15 000 en France.

Les acides gras constituent une importante source d'énergie pour le corps, notamment durant les périodes de jeûne. Pour être métabolisés, ils nécessitent une activation par le Coenzyme A. Après activation, ils rentreront dans la mitochondrie où ils seront dégradés par la β -oxydation mitochondriale et fourniront de l'énergie. Les acides gras à chaînes courtes peuvent facilement pénétrer dans la mitochondrie alors que les acides gras à longues chaînes (> 12 carbones) doivent être transformés préalablement en acylcarnitine pour pouvoir traverser la membrane mitochondriale. Le groupement acyl est alors transféré de façon transitoire à une molécule : la carnitine. Dans la mitochondrie, la carnitine est libérée et l'acyl-CoA rentre alors dans la β -oxydation (Figure 6). L'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne est une enzyme qui dégrade les chaînes longues de quatre à 12 carbones. Le déficit en cette enzyme entraîne une accumulation des acides gras à chaînes moyennes. La β -oxydation est alors interrompue et ne fournit plus alors l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire. Les produits intermédiaires issus de l'oxydation incomplète de la chaîne acyl sont éliminés des cellules et s'accumulent dans le plasma sous forme d'acylcarnitine. Lors de situation de stress, le corps puise alors dans ses réserves en sucre pour fournir de l'énergie mais se trouve rapidement en situation de manque, d'où les épisodes d'hypoglycémies (Leonard et C Dezateux 2009). Bien que les enfants présentant un déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne semblent normaux à la naissance, durant une période de jeûne prolongé (lors d'une maladie courante, par exemple), ils pourront présenter des hypoglycémies sévères, puis des vomissements ainsi que de crises d'épilepsie. Ces symptômes peuvent évoluer rapidement vers un coma, voire la mort. Certains enfants peuvent également avoir des troubles hépatiques aigus. Le premier épisode survient généralement au cours des trois premiers mois de la vie. La maladie peut néanmoins se manifester à tout âge (Carol Dezateux 1998). Des études ont montré qu'avant l'introduction du dépistage, 25% des enfants mouraient lors d'un premier épisode de décompensation métabolique tandis que 30 à 40% gardaient des séquelles neurologiques (Bridget Wilcken 2010). L'enfant souffrant de MCADD doit être fréquemment nourri afin d'éviter toute période de jeûne prolongée. Ce traitement permet de prévenir efficacement les crises métaboliques et les séquelles qui en résultent. En présence d'un épisode symptomatique aigu, il faut administrer du glucose par voie intraveineuse dès que possible. Un supplément de

carnitine ou de féculle de maïs naturelle pourra également être donné comme source de glucose (Hoflack et al. 2010). Le traitement n'interférant pas avec un rythme de vie normal, même les formes modérées, dont on ne connaît pas bien l'évolution clinique, sont prises en charge par souci de précaution. De plus, ce traitement est peu coûteux et les bénéfices sont importants.

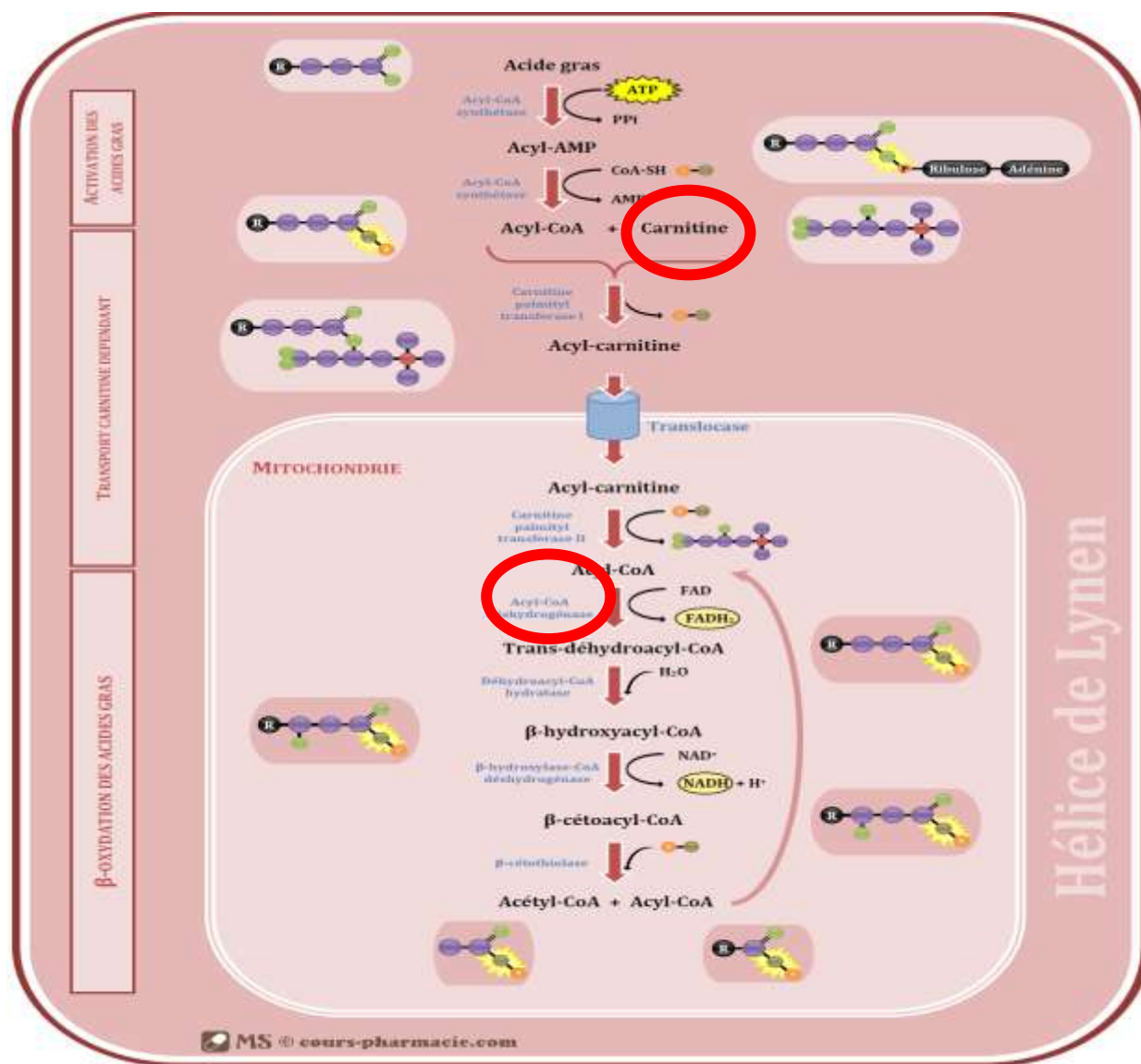


Figure 6 : Schéma du catabolisme des acides gras d'après MS-cours-pharmacie.com

◆ MCADD : dépistage

Le diagnostic de MCADD est confirmé par détermination des concentrations d'acylcarnitines à chaîne moyenne (analyse d'un échantillon de sang par spectrométrie de masse en tandem). Chez les personnes atteintes, les concentrations en octanoyl carnitine (C8) en hexanoyl carnitine (C6) et en décanoyl carnitine (C10) sont élevées. Un profil spécifique des acides organiques urinaires, des tests enzymatiques ou une analyse de mutation du gène de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne peuvent également aider à étayer le diagnostic (Donald H. Chace et Kalas 2005). Les études génétiques ont permis de mettre en évidence qu'une mutation (c.985A>G) était retrouvée chez 80-94% des sujets présentant des signes cliniques du MCADD. Le dépistage systématique à la naissance, a permis d'identifier d'autres mutations n'ayant jamais été décrites chez les sujets présentant des signes cliniques. Il faut donc se demander si toutes les mutations portant sur cette enzyme ont réellement des répercussions cliniques et donc s'il est vraiment nécessaire de considérer la personne comme étant malade à la seule vue de la mutation (Van Hove et al. 1993).

II.2 Extension du dépistage néonatal en France

II.2.1 Conditions nécessaires à l'extension du dépistage néonatal

Avant d'être généralisé à l'échelle du pays, tout nouveau DNN doit d'être évalué (1) en prenant en compte des données scientifiques disponibles, puis (2) en étant expérimenté sur une échelle locale ou régionale. Il est donc nécessaire de créer des structures d'évaluation des nouvelles maladies dépistées et d'évaluer le devenir des enfants à long terme afin de savoir si le dépistage a été suivi ou non d'une amélioration et d'une prolongation de la vie de l'enfant (Howell et Engelson 2007). Les programmes mis en place doivent faire les preuves de leur efficacité et doivent être acceptables par la population. Le rapport coût-bénéfice du dépistage doit être évalué. Enfin, il est préférable lors du choix de nouvelles maladies à dépister, de rechercher un profil de maladies métaboliques plutôt que de cibler les pathologies une par une.

Ainsi, la nécessité en France d'étendre le DNN au-delà des 5 maladies déjà dépistées soulève de nombreuses interrogations. Sur la base des expériences et des études réalisées dans les

autres pays, nous allons faire le point des avantages et des inconvénients de l'extension du DNN en France.

II.2.2 Arguments en faveur de l'élargissement du dépistage néonatal

Plusieurs arguments sont avancés en faveur d'un dépistage plus étendu que celui actuellement en pratique (Schoen et al. 2002) (Waisbren et al. 2003) :

- ces dernières années ont vu s'accroître la disponibilité de nouveaux tests de biochimie et biologie moléculaire et d'appareils comme la spectrométrie de masse, facilitant la détection simultanée de nombreuses maladies héréditaires avec de faibles risques d'erreurs et un coût acceptable,
- un dépistage étendu fait de nombreux bénéficiaires : l'enfant, ses parents, les administrations publiques pour la prévision des coûts,
- un dépistage systématique permet de diminuer la morbidité et la mortalité du sujet dépisté (espérance de vie des patients dépistés à la naissance supérieure de 20 ans à celle des patients diagnostiqués cliniquement) (Bridget Wilcken et al. 2009),
- un dépistage précoce permet d'éviter l'errance diagnostique lors de l'apparition des premiers signes cliniques et de suppléer la méconnaissance par le médecin des symptômes de la maladie.

II.2.3 Arguments allant à l'encontre de l'élargissement du dépistage néonatal

Les adversaires d'une telle extension avancent que (Ardaillou et Le Gall 2007) :

- il n'existe pas forcément de traitement curatif et le fait de dépister la maladie peut donner de faux espoirs aux parents (pensant que puisque la pathologie est dépistée un traitement pourrait être mis au point prochainement),

- la présence de faux positifs est possible (dû à un test réalisé trop tôt chez le bébé, à une nutrition parentérale), elle génère de l'anxiété chez les parents et une possible surprotection de l'enfant,
- la prise en charge n'est pas bien établie pour certaines pathologies (les médecins voient des enfants porteurs de maladies dont on ne connaît pas l'évolution à long terme) (B. Wilcken 2008) (Stewart 2006),
- le coût de la mise en place est important,
- les contraintes organisationnelles sont lourdes, tant au point de vue des laboratoires que des centres de références chargés de la prise en charge et du suivi des malades,
- les résultats du dépistage sont parfois inutiles car les symptômes cliniques apparaissent avant.

II.3 PNDS : projet d'extension du programme de dépistage néonatal français

En France, aucune EIM n'est à ce jour dépistable par MS/MS et comme nous l'avons vu précédemment, seules 5 pathologies sont incluses dans le dépistage néonatal systématique. Malgré le fait qu'elle soit un des pays leader dans le domaine des maladies rares, la France est l'un des seuls pays européens à ne pas utiliser la MS/MS pour son dépistage systématique. Les sociétés savantes telles que la Société française de biologie clinique (SFBC), la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) ont saisi la HAS afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal. Un programme national de diagnostic et de soins (PNDS) a donc été rédigé en ce sens et présente l'intitulé suivant : « Evaluation à priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France » (PNDS extension du dépistage néonatal 2009). Les enjeux de ce PNDS seront d'évaluer les bénéfices potentiels de l'utilisation de la MS/MS pour le dépistage néonatal.

II.3.1 Les critères d'évaluation définis par le PNDS

Avant d'être mis en place de façon définitive, le dépistage des EIM par MS/MS nécessite l'étude d'un certain nombre de points clés. Le PNDS a défini pour cela des critères d'évaluation précis (PNDS extension du dépistage néonatal 2009).

1 - La pertinence en termes médical et de santé publique devra être évaluée :

L'incidence de la maladie, son retentissement clinique et son évolution naturelle devront être connus afin de juger si un dépistage précoce peut être bénéfique. Les répercussions de la maladie sur la société doivent avoir été mesurées en termes d'impact socio-économique.

2 - Les implications au plan éthique d'un tel programme devront être soulevées :

- Le dépistage peut faire apparaître des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques : est-ce éthique d'annoncer aux parents que leur enfant a une maladie mais que l'on n'est pas capable de dire si elle va se déclarer ou non ?

- Bien souvent les parents sont peu ou pas informés de l'importance des tests réalisés sur leur enfant et leur consentement n'est pas recueilli tant qu'il n'y a pas d'analyses génétiques à effectuer, est-ce éthique ?

- Se pose la question de la découverte d'autres maladies que celles qui sont recherchées et dont il n'existe à ce jour pas de bénéfice connu au dépistage, est-ce éthique de ne pas donner les résultats aux familles?

- Est-ce éthique de dépister une maladie dont on ne dispose que de peu d'informations et dont aucun traitement n'est disponible ?

- Se pose aussi la question de la conservation du prélèvement pour le patient lui-même en cas de révélation tardive de la maladie ou pour la recherche. Est-ce éthique ?

3 - Les contraintes organisationnelles aux différentes étapes du dépistage doivent être prises en compte dans les choix stratégiques qui seront faits. En effet, la technique de MS/MS sera réservée à un nombre limité de centres pour des raisons de rentabilité, d'efficacité et de qualité. Par ailleurs, le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, de l'hyperplasie congénitale des surrénales, de la mucoviscidose et de la drépanocytose sera lui toujours effectué par les techniques actuelles. Il va donc s'agir d'appréhender la manière dont la mise en place du dépistage par MS/MS va bouleverser l'organisation actuelle des laboratoires.

D'autre part, à l'heure actuelle, les centres de références des maladies rares n'ont pas les moyens d'accueillir tous les enfants qui seront dépistés, il va donc falloir se donner les moyens de prendre en charge dans de bonnes conditions, les nouveaux malades.

4 - L'impact économique d'un tel dépistage devra aussi être évalué. De nombreux paramètres devront être pris en compte : l'acquisition du matériel, son fonctionnement, la formation du personnel, la réalisation de l'analyse, les tests complémentaires en cas de dépistage positif ainsi que la prise en charge médicale et le suivi des patients.

Tous ces critères seront pris compte lors de la décision finale d'élargir ou non le dépistage.

II.3.2 Plan de réalisation du PNDS

Dans un premier temps, l'étude portera (1) sur le dépistage du MCADD, pathologie dépistée à Lyon et Caen de manière expérimentale depuis 2009, et (2) sur le dépistage de la PCU par MS/MS.

Au-delà des considérations liées à la performance de la technologie, la décision d'inclure ou non une maladie dans un programme de DNN repose essentiellement sur la capacité à la diagnostiquer précocement et à modifier favorablement le pronostic de la maladie en cas de prise en charge précoce. Sur le plan de l'utilité clinique pour les patients et leurs familles, le DNN est donc justifié pour le MCADD et la PCU.

- Pour le MCADD, le DNN passe obligatoirement par la MS/MS. Néanmoins, la connaissance de l'ensemble des spectres des formes cliniques est limitée, (particulièrement pour les formes moins graves) et la variabilité de l'expression phénotypique rend plus difficile la comparaison des groupes avec et sans « dépistage plus prise en charge précoce ». Toutefois, pour les formes graves, les avantages d'un traitement précoce sont convaincants.
- Pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, on atteindrait une sensibilité proche de 100% (PNDS extension du dépistage néonatal 2009). De plus, si la MS/MS est utilisée pour le dépistage du MCADD, l'utilisation de cette technique également pour la PCU éviterait une redondance des techniques de dosage et serait sans doute moins coûteuse que la poursuite en parallèle de la méthode d'analyse actuelle.

Durant cette première phase, il sera essentiellement question de définir comment peut être mise en œuvre à l'échelle nationale la technique de MS/MS afin de combler le retard sur les autres pays européens.

Dans un deuxième temps, si les études préliminaires sur le MCADD et la PCU sont concluantes, il pourra être envisagé d'évaluer l'extension du dépistage à d'autres EIM.

Comme évoqué précédemment, la PCU constitue en France la première maladie métabolique à DNN systématique. Nous avons, à l'heure actuelle, presque 40 années de recul sur l'apport d'un tel dépistage sur le pronostic des patients. Il est donc intéressant de faire le bilan aujourd'hui du DNN et de la prise en charge thérapeutique des patients atteints.

III. Exemple de la première maladie dépistée : la phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PCU) est une affection génétique de transmission autosomique récessive. C'est une amino-acidopathie entraînant l'accumulation de Phe dans le plasma et le cerveau du fait de mutations de la phénylalanine hydroxylase (PAH). Le diagnostic est basé sur le dosage de la Phe sanguine. En France, plus de 27 millions de nouveau-nés ont bénéficié du dépistage sur une période allant de 1972 à 2006. L'incidence de la maladie est de 1/15 000, avec environ 50 nouveaux cas chaque année (François Feillet 2006) .

III.1 Rappels sur la maladie

En 1934, Asbjörn Fölling, biochimiste norvégien découvre dans l'urine d'enfants retardés mentaux la présence d'un composé de couleur verte après adjonction de chlorure de fer : l'acide phénylpyruvique (ce composé a donné le nom de la maladie : idiotie phénylpyruvique (J L Dhondt et J P Farriaux 2000)). Il montra ensuite que ces enfants avaient des concentrations plasmatiques élevées de Phe. Dès 1938, George Jervis, généticien anglais, établit que « l'erreur » innée du métabolisme responsable de la PCU correspond à un bloc enzymatique empêchant la conversion de la Phe en tyrosine. Il faut attendre les années 1950 pour que Horst Bickel, pédiatre allemand, démontre qu'un régime pauvre en Phe permet

d'éviter l'apparition des troubles mentaux. C'est à cette époque que les premiers hydrolysats de protéines appauvris en Phe sont apparus et ont permis le début de la prise en charge des enfants phénylcétonuriques. La PCU apparut alors comme un modèle de maladie mentale enfin accessible à un traitement et suscita alors de grands espoirs. Mais malgré la mise en place du régime, l'amélioration clinique des patients n'était que peu visible, sans doute dû au fait que les séquelles neurologiques étaient déjà constituées et irréversibles. Très vite s'imposa donc la nécessité d'un diagnostic le plus précoce possible et l'idée d'un dépistage néonatal. Restait alors à mettre au point un test fiable et simple. C'est à Robert Guthrie que revient le mérite de sa mise au point dans les années 1960. Il conçoit un test bactériologique simple qui permet de mesurer la concentration de Phe à partir d'un papier buvard imprégné de sang (Guthrie et Susi 1963).

III.1.1 Métabolisme de la phénylalanine

La phénylalanine ou acide 2-amino-3-Phenylpropionique (Figure 7) est un acide aminé indispensable utilisé en permanence dans les synthèses protéiques de l'organisme. Ses besoins sont de l'ordre de 200 à 500 mg par jour. Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle soit sous forme d'acide aminé, soit sous forme d'oligopeptide. Outre son incorporation aux protéines tissulaires, la Phe peut être métabolisée suivant plusieurs voies, la plus importante étant celle conduisant à la tyrosine grâce à la PAH. Toutes les autres voies cataboliques sont des voies mineures qui ne prennent d'importance que lors de conditions pathologiques.

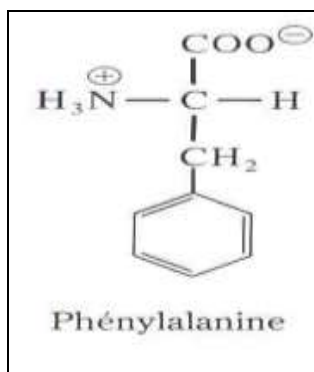


Figure 7 : Molécule de phénylalanine

III.1.1.1 La voie principale

La voie métabolique principale de la Phe est son hydroxylation en tyrosine. Cette réaction, catalysée par une enzyme à localisation strictement hépatique, la PAH, est irréversible (Figure 8). La PAH est une protéine tétramérique dont chaque sous-unité contient deux atomes de fer. Au moins un de ces deux atomes intervient directement dans le site actif. Elle est active sous forme phosphorylée, son activité augmentant avec la concentration en Phe afin d'éviter son accumulation dans l'organisme. Sa spécificité pour la Phe n'est pas absolue mais cette dernière est son substrat majoritaire. Elle nécessite également pour fonctionner, des cofacteurs comme le NADPH₂, de l'oxygène et la 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (BH₄) .

Environ 95% de la Phe subit une hydroxylation en para et se transforme en tyrosine. Dès lors, le métabolisme de la Phe se confond avec celui de la tyrosine. La tyrosine peut entrer dans la voie de biosynthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline). Au sein des mélanocytes, elle est transformée en DOPA puis en mélanine (Williams, Mamotte, et John R Burnett 2008).

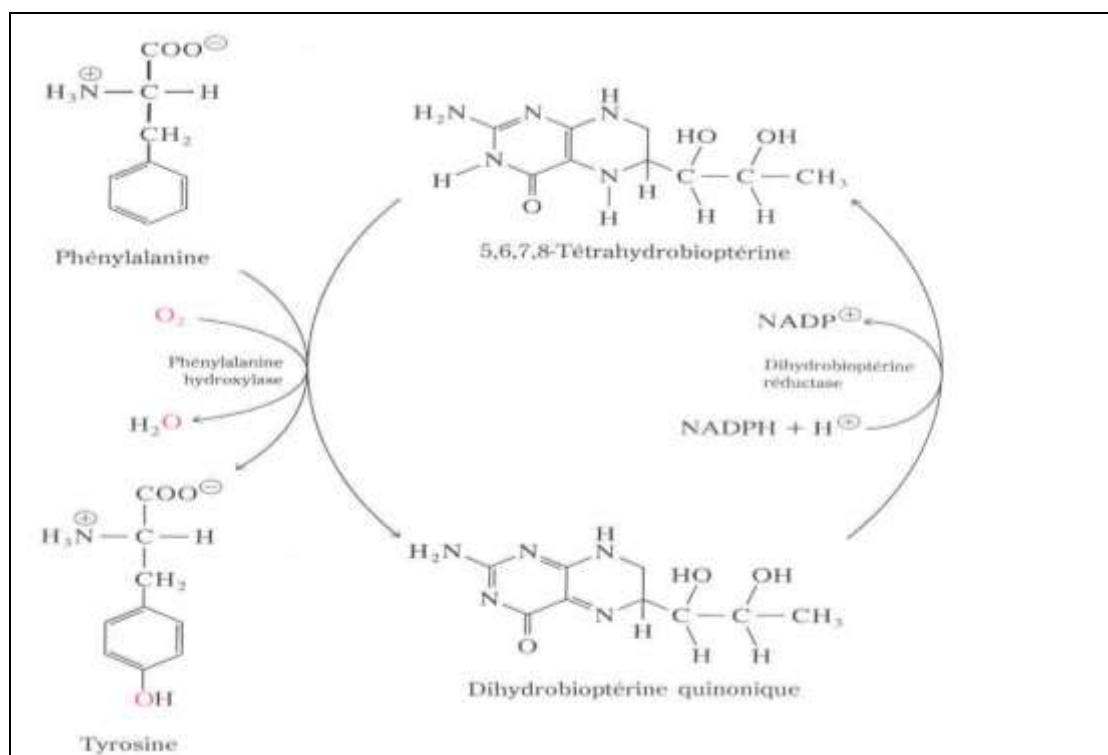
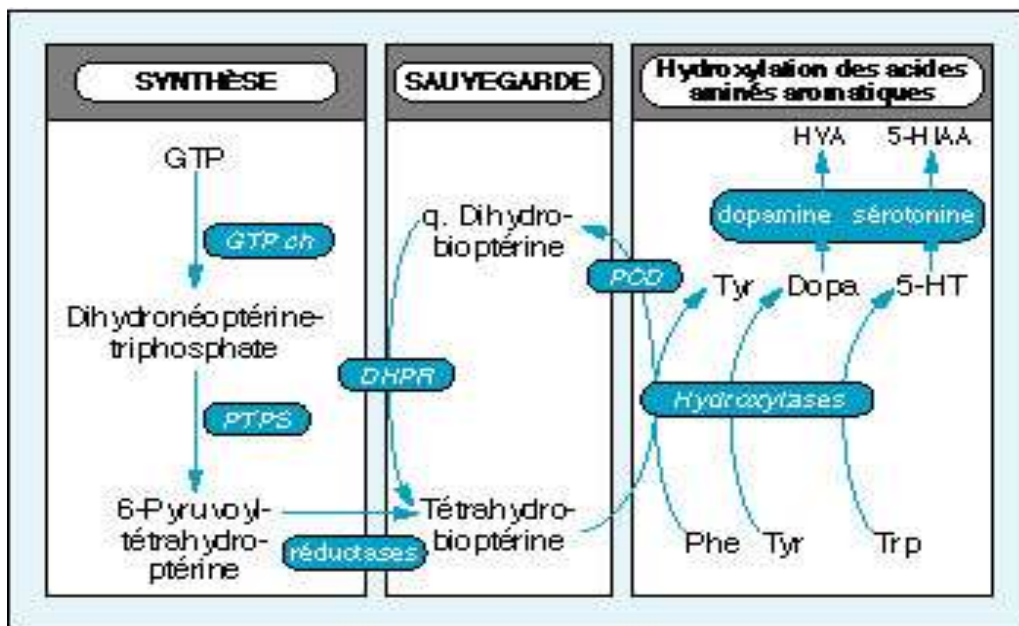


Figure 8 : Voie métabolique principale de la phénylalanine

d'après <http://ae2bm.pharmacie.univ-mrs.fr/Documents/JPS05/Barlatier.ppt>.



PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ;

PCD : ptérine-4a-carbinolamine désh

III.1.1.2 Les voies secondaires

Le métabolisme de la Phe peut suivre trois autres voies mineures, la transamination, l'ortho-hydroxylation et la décarboxylation (Figure 10) :

- la transamination : mineure chez l'enfant et l'adulte normal, elle est détectable chez le nouveau-né seulement vers le 35^{ème} jour de vie car non fonctionnelle à

la naissance. Elle n'est mise en jeu que si la concentration de Phe sanguine devient supérieure à 15mg/dL. C'est pour cela que chez le sujet sain, l'acide phénylpyruvique n'est pas retrouvé dans les urines. Cet acide phénylpyruvique est réduit en acide phényllactique, présent en petite quantité dans l'urine des enfants phénylcétonuriques, et surtout, est dégradé en acide phénylacétique, qui est éliminé sous forme d'un métabolite conjugué à la glutamine : la phénylacétylglutamine.

- l'ortho-hydroxylation : elle est d'importance minime. Elle ne semble concerner que l'acide phénylpyruvique mais pas la Phe elle-même. Les catabolites hydroxylés n'existent dans l'urine normale qu'à l'état de traces et ne sont excrétés en quantité notable qu'en cas d'hyperproduction d'acide phénylpyruvique, pour une phénylalaninémie sanguine de 7 à 9 mg/dL.
- la décarboxylation : elle conduit à la formation de phényléthylamine qu'une amine oxydase transforme en acide phénylacétique. Ce dernier sera éliminé dans les urines sous forme de phénylacétylglutamine.

Enfin, une partie de la Phe est éliminée sous forme inchangée dans les urines à raison de 30 mg/dL d'urine chaque jour.

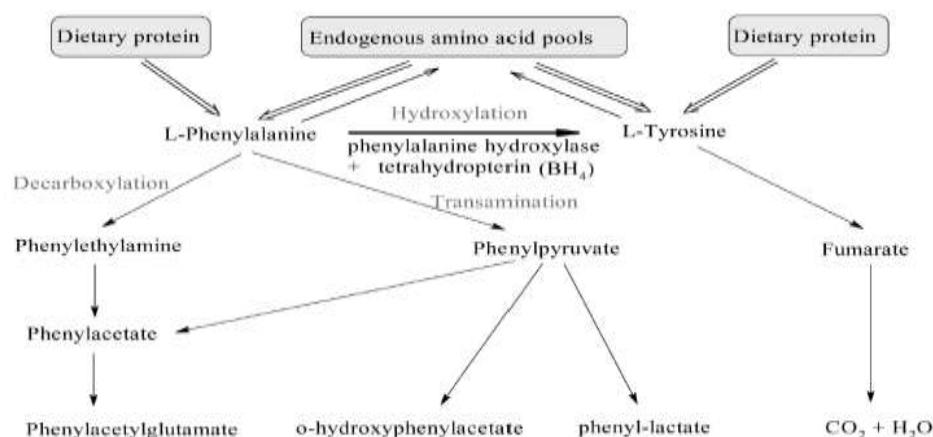


Figure 10 : Voies métaboliques primaires et secondaires de la phénylalanine
d'après Williams, Clinical Biochemical Review 2008

III.1.2 Physiopathologie

Dans la PCU, le phénomène biochimique résulte du déficit en PAH, entraînant un blocage de la réaction de conversion de la Phe en tyrosine auquel s'ajoutent des répercussions sur le métabolisme de la tyrosine et du tryptophane. Ce blocage plus ou moins complet résulte, soit d'une anomalie de la PAH, soit d'une anomalie du système cofactoriel des biotérines.

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes :

- une accumulation dans l'organisme, essentiellement dans le cerveau, de métabolites toxiques : la Phe elle-même, mais aussi ses dérivés (phénylactate, phénylpyruvate et phényacétate),
- une absence de produits dérivés de la tyrosine : la mélanine produite à partir de la tyrosine n'est plus synthétisée ainsi que les neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline,
- une compétition avec les acides aminés neutres pour le transport intracérébral : la Phe passe la barrière hémato-méningée par une voie commune à tous les acides aminés neutres, en utilisant un transporteur commun : le LAT1 (L-aminoacid transporter type I). L'hyperphénylalaninémie est donc responsable d'un déficit intracérébral en acides aminés neutres. Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs (Hoeksma et al. 2009).

Il semblerait que, chez les patients atteints de PCU, un défaut de myélinisation ait été mis en évidence. Ils seraient dûs à des anomalies du stress oxydant, à une activation de gènes intracérébraux par la Phe et surtout à des anomalies des neurotransmetteurs liés aux systèmes sérotoninergique, catécholaminergique et glutamaergique (Embury et al. 2007). De plus, dans le cerveau d'un adulte normal, des oligodendrocytes myélinisants et non myélinisants sont présents et en réponse à un facteur toxique tel qu'une concentration élevée de Phe, les oligodendrocytes myélinisants adoptent un phénotype non myélinisant (Dyer et al. 1996).

Par ailleurs, des concentrations élevées de Phe cérébrale pourraient inhiber l'activité de la tyrosine hydroxylase, de la tryptophane hydroxylase et diminuer l'activité de l'HMG-CoA réductase cérébrale d'où une diminution de la synthèse de cholestérol. Les protéines et le cholestérol étant des composants essentiels de la myéline, il en résulte une hypo-

myélinisation. Il y aurait aussi une diminution de la synaptogénèse et une diminution de l'activité de la pyruvate kinase (Figure 11) (PNDS phénylcétonurie 2010).

Il est toutefois difficile de dire si ces effets délétères sont plus dûs à la concentration intracérébrale de Phe ou au déficit en acides aminés neutres dans le cerveau (F. van Spronsen, Hoeksma, et Reijngoud 2009). Les lésions neurologiques sont tout d'abord réversibles. Ce n'est qu'après une exposition chronique à des concentrations de Phe élevées qu'elles vont devenir irréversibles. Il est à noter que ce sont les concentrations intracérébrales de Phe qui vont pouvoir refléter au mieux les capacités intellectuelles des personnes et non les concentrations sanguines.

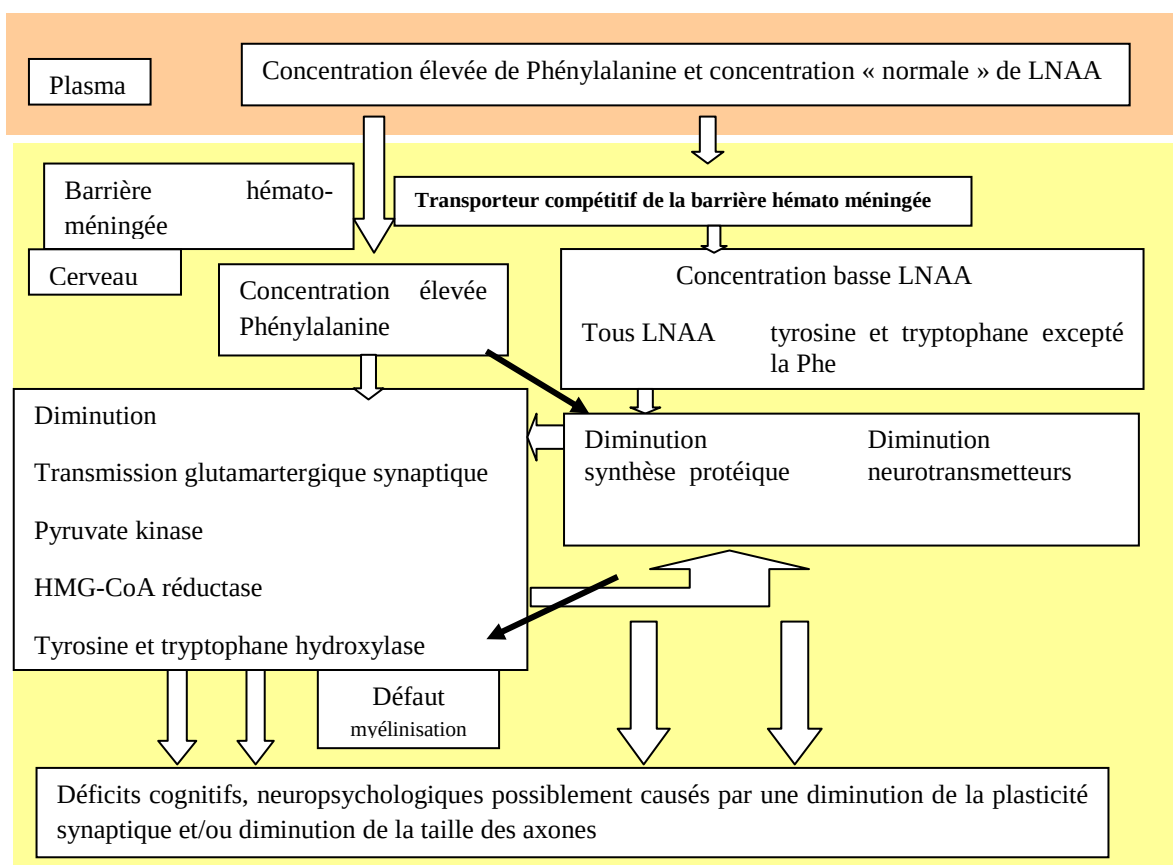


Figure 11 : Physiopathologie de l'hyperphénylalaninémie
d'après Hoeksma, Molecular Genetics and Metabolism 2009

III.1.3 Classification des hyperphénylalaninémies

Toute hyperphénylalaninémie dépistée n'est pas forcément synonyme de phénylcétonurie. Il faut faire la distinction entre les phénylcétonuries d'une part et les

hyperphénylalaninémies d'autre part (François Feillet 2006). Les principales caractéristiques de chaque pathologie sont référencées dans le tableau 5.

	Phe (mg/dl)	Activité résiduelle PAH	Métabolites urinaires	Tyrosinémie
PCU typique	> 20	$\leq 1\%$	++++	normale ou légèrement basse
PCU atypique	10 à 20	1 à 3%	++	normale
HMP	< 10	> 3%	-	normale
Déficit en BH4	4-25	100%	$\pm$	normale

Tableau 5 : Classification des hyperphénylalaninémies
d'après les données du PNDS PCU 2010

III.1.3.1 Les phénylcétonuries

Il en existe deux types : la PCU typique et la PCU atypique. Leur caractérisation se fait en fonction (1) de leur concentration plasmatique de Phe, (2) de l'activité résiduelle de la PAH, (3) de l'excrétion de métabolites urinaires et (4) de la tyrosinémie (Tableau 5).

Biochimiquement la PCU typique est caractérisée par :

- une concentration sanguine de Phe supérieure à 20 mg/dl,
- une activité résiduelle de la PAH inférieure ou égale à 1%,

- une excrétion urinaire accrue d'acide phénylpyruvique et de ses métabolites,
- une tyrosinémie normale ou légèrement basse.

La PCU atypique est elle caractérisée par :

- une concentration sanguine de Phe comprise entre 10 et 20 mg/dl,
- une activité résiduelle de la PAH comprise entre 1 et 3%,
- une excrétion de métabolites urinaires en quantité faible ou intermittente,
- une tyrosinémie normale.

III.1.3.2 Les hyperphénylalaninémies

♦ *Hyperphénylalaninémie modérée permanente :*

Elle est caractérisée par :

- une concentration de Phe inférieure à 10 mg/dl,
- une activité résiduelle de la PAH supérieure à 3%,
- l'absence d'acide phénylpyruvique dans les urines,
- une tyrosinémie normale.

Cette forme ne nécessite pas de traitement particulier. Cependant, les femmes devront être suivies à l'adolescence et à l'âge adulte car en cas de grossesse, elles devront maintenir leur concentration de Phe inférieure à 5 mg/dl. Elles nécessiteront alors un suivi plus attentif et une mise au régime.

♦ *Hyperphénylalaninémies transitoires :*

Elles constituent un groupe très hétérogène dont les étiologies sont variées. Il peut s'agir :

- d'anomalies du système d'oxydation de la tyrosine,
- de déficits transitoires en PAH,
- de déficits transitoires en BH₄,
- de prématurité.

Elles sont caractérisées par une hyperphénylalaninémie néonatale qui disparaît, en principe, rapidement (Annenkov 1984).

♦ *Hyperphénylalaninémie maligne par déficit en cofacteur :*

Dans ce type d'hyperphénylalaninémie, l'activité de la PAH est normale. L'anomalie provient d'un déficit du système cofactoriel du BH4 résultant d'une anomalie sur sa voie de synthèse ou de recyclage (J. -L. Dhondt 1991).

Biochimiquement :

- la phénylalaninémie se situe entre 4 et 25 mg/dl,
- il existe ou non de l'acide phénylpyruvique dans les urines selon le concentration de Phe dans le sang,
- la tyrosinémie est normale.

Actuellement, on reconnaît que ce déficit en cofacteur peut être dû à 3 enzymopathies distinctes :

- le déficit en tétrahydroptéridine réductase (DHPR) entraînant un défaut de régénération de la forme active et réduite du BH4,
- le déficit en 6 pyruvoyltétrahydroptérine synthétase ou biopptérine synthétase entraînant un défaut de synthèse de BH4,
- le déficit en GTP cyclohydrolase, entraînant un défaut de synthèse de BH4.

Les signes cliniques de ces pathologies apparaissent entre 2 et 6 mois de vie, ils associent des convulsions, des myoclonies, une hypotonie axiale, une hypertonie des membres, une altération des réflexes, des difficultés de déglutition, une microcéphalie et un retard psychomoteur important. Les signes neurologiques s'aggravent avec l'âge et la mort survient souvent avant la dixième année. Il est important d'en faire le diagnostic car certains de ces déficits entraînent un déficit en neurotransmetteurs et nécessitent un traitement particulier (dopamine, 5-OH-tryptophane).

III.1.4 Présentation clinique

Durant les 6 premiers mois de sa vie, le nourrisson ne présente aucun signe clinique, alors que les dégâts neurologiques sont en train de se constituer. Les signes précoces sont variables et peu spécifiques.

La clinique se caractérise par des signes d'appels tels qu'une irritabilité, des convulsions, des possibles troubles digestifs, la présence d'une odeur caractéristique des urines (odeur de souris) due à la présence d'acide phénylpyruvique, l'apparition d'une hypopigmentation globale : la peau est pâle, les cheveux sont blonds, les yeux sont bleus (dans la majorité des cas). On retrouve de l'eczéma dans 20 à 40% des cas. Des troubles neurologiques irréversibles s'installent progressivement incluant : un retard mental, des troubles du comportement, des psychoses, une hyperactivité, une auto-agressivité, un comportement autistique avec parfois des symptômes proches de la schizophrénie. Dans 25% des cas, on peut retrouver une épilepsie « grand mal ». Des manifestations à type d'hypertonie musculaire, de syndrome pyramidal, de tremblements sont possibles (François Feillet 2006).

Chez la femme PCU enceinte non traitée, si la concentration de Phe n'est pas bien contrôlée c'est-à-dire inférieure à 5 mg/dl en période pré-conceptionnelle et durant la grossesse, le risque de fausses couches spontanées est important ainsi que les retards de croissance intra-utérin. L'enfant à naître peut souffrir de malformations cardiaques, cérébrales ainsi que d'un retard mental.

De nos jours, la PCU bénéficiant du dépistage de masse, ces signes cliniques ne sont plus rencontrés.

III.1.5 Les techniques de dosage de la phénylalanine

Le dépistage néonatal de la PCU consiste à mesurer la concentration de Phe plasmatique à partir du sang contenu sur le carton Guthrie. Le dosage peut être effectué par différentes techniques tels que le test de Guthrie, le dosage fluorimétrique et le dosage enzymatique (J Frézal et J P Farriaux 1992).

Le test de Guthrie : (Guthrie et Susi 1963)

Le principe de ce test est le suivant : à un milieu de culture de *Bacillus subtilis*, on ajoute un antagoniste, la thiénylalanine qui inhibe la poussée du bacille. Cet effet antagoniste peut être levé par la Phe. Un disque de papier buvard imprégné de sang est donc placé sur un milieu de culture de *Bacillus subtilis* contenant l'inhibiteur. Normalement le bacille ne pousse pas. Par contre, s'il y a de la Phe dans le sang testé, le bacille pousse et la taille de la colonie sera d'autant plus importante que la quantité de Phe sera grande. La comparaison à des disques témoins contenant des doses connues de Phe permet d'avoir une appréciation semi-quantitative de la phénylalaninémie. Ce test a l'avantage d'être fiable, simple et de faible coût. Il a été le premier test mis en œuvre par Robert Guthrie pour doser la Phe. Parmi ses inconvénients, on pourra citer la difficulté d'automatisation, le temps d'attente de 16 heures et le caractère semi-quantitatif de la méthode. Il faudra aussi s'assurer de l'absence de tout traitement antibiotique susceptible d'inhiber la croissance du germe et par conséquent d'engendrer un faux négatif (Little 2008).

Le dosage enzymatique (kit Quantase®) :

Cette méthode utilise la Phe déshydrogénase qui catalyse la désamination de la Phe en phénylpyruvate. Le NADH produit est mesuré de façon colorimétrique avec un sel de tétrazolium comme accepteur d'électrons et est proportionnel à la quantité de Phe dans le prélèvement.

Le dosage fluorimétrique :

C'est la technique utilisée à Nantes, elle est basée sur la méthode de Mac Caman et Robins. Elle repose sur la formation d'un composé fluorescent entre la Phe et un dipeptide en présence de ninhydrine à pH 5,8. La limite de détection de cette technique est de 0,5 mg/dl (B. Le Marec 2010).

III.2 Bilan de la littérature sur l'apport du diagnostic néonatal dans la prise en charge de la phénylcétonurie

Le dépistage systématique de la PCU a, depuis sa mise en place en 1972, montré toute son efficacité. Il a permis d'éviter l'apparition de retards mentaux sévères chez les enfants et

ainsi de générer des adultes sains pouvant mener une vie normale. S'il est incontestable qu'il faut instaurer le régime diététique le plus tôt possible, la durée du traitement, elle, n'est à ce jour pas encore totalement définie. En effet, les premiers patients dépistés ont aujourd'hui 40 ans et nous n'avons pas encore assez de recul pour juger de la nécessité d'un traitement à vie. De plus, les données recueillies depuis l'instauration du dépistage concernent essentiellement les concentrations de Phe, peu d'études prospectives ayant été menées sur le suivi des patients tant d'un point de vue biologique que clinique. Il est donc difficile de connaître l'impact de l'arrêt du traitement à l'âge adulte.

III.2.1 Intérêt du suivi des patients dépistés

III.2.1.1 L'enfance

♦ *Importance du régime dans le maintien des concentrations de Phe :*

C'est durant l'enfance que l'hyperphénylalaninémie est la plus délétère. L'enfant nécessite donc un suivi biologique et diététique régulier afin de maintenir ses concentrations de Phe entre 2 et 5 mg/dl. Un régime, calculé en parts de Phe, est établi et son suivi sera effectué sur les concentrations de Phe.

♦ *Conséquences neuro-cognitives :*

Outre la surveillance biologique, une surveillance clinique de l'enfant doit être effectuée de manière à évaluer ses performances cognitives. En effet, c'est pendant l'enfance que la myélinisation cérébrale s'effectue. Une élévation prolongée des concentrations de Phe freine alors le développement du cerveau et le retard mental se constitue progressivement. Il a donc été établi jusqu'à la fin des années 1980 qu'il était nécessaire de traiter les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans (Peyne, Meyer, et Vasson 2006). Quelques années plus tard, l'âge de l'arrêt du traitement a été remis en cause. Plusieurs études avaient en effet été menées et suggéraient (1) qu'il existait une corrélation entre le QI de l'enfant et les concentrations de Phe jusqu'à l'âge de 8-10 ans (Smith et al. 1978), (2) que le QI des enfants dont la concentration de Phe reste inférieure à 5mg/dl jusqu'à 10 ans était supérieur à celui des enfants arrêtant le traitement à 6 ans (Chang, Gray, et O'Brien 2000) et (3) que le QI des enfants traités de la naissance jusqu'à l'âge de dix ans reste ultérieurement stable (Burgard 2000). Suite à ces

études, les recommandations ont donc été de continuer un régime strict jusqu'à l'âge de 10 ans (V. Abadie et al. 2005).

L'étude de Smith, portant sur les conséquences de l'arrêt du régime pauvre en Phe sur le QI des enfants (Smith et al. 1978) illustre tout à fait ces données.

Dans cette étude :

- deux groupes d'enfants sont comparés, ceux arrêtant totalement leur régime et ceux maintenant un régime mais de façon moins stricte,
- chacun de ces groupes est divisé en deux sous-groupes suivant le moment auquel ils ont débuté le régime (à la naissance ou après 2 ans),
- l'âge auquel la modification de régime a été réalisée est de 9 ans en moyenne,
- sous régime strict, tous les enfants ont des concentrations de Phe compris entre 5,9 et 7,9 mg/dl et ont un QI stable,
- les comparaisons sont faites entre le dernier QI mesuré avant le changement de régime et le QI mesuré (1) après le changement de régime, (2) après un an, (3) après 2 ans et (4) après 3 ans de changement de régime,
- après le changement de régime, ceux qui ont repris une alimentation normale ont une concentration de Phe de 19,8 mg/dl en moyenne et ceux qui ont relâché leur régime ont des concentrations de Phe comprises entre 12,9 et 14,9 mg/dl dans la 1^{ère} année après le relâchement, entre 12,9 et 17,3 mg/dl dans la 2^{ème} année et entre 17,3 et 19,8 mg/dl dans la 3^{ème} année.

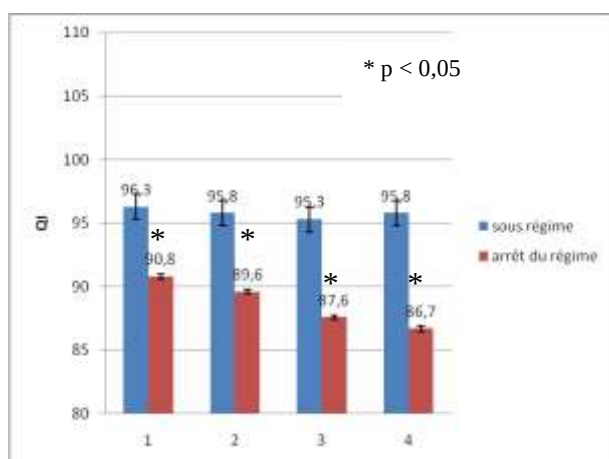


Figure 12 : Enfants pris en charge précocement et arrêtant totalement leur régime

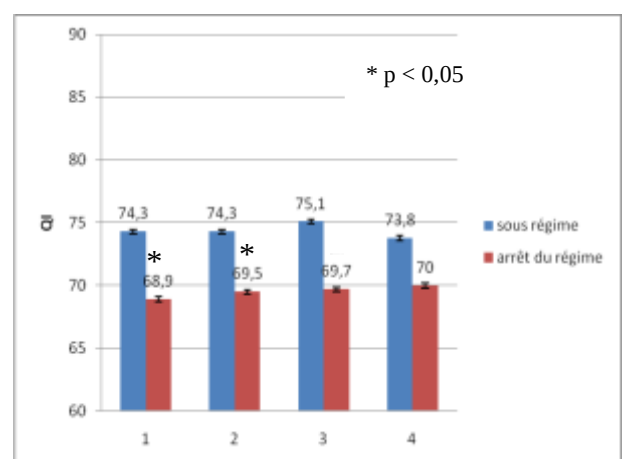


Figure 13 : Enfants pris en charge tardivement et arrêtant totalement leur régime

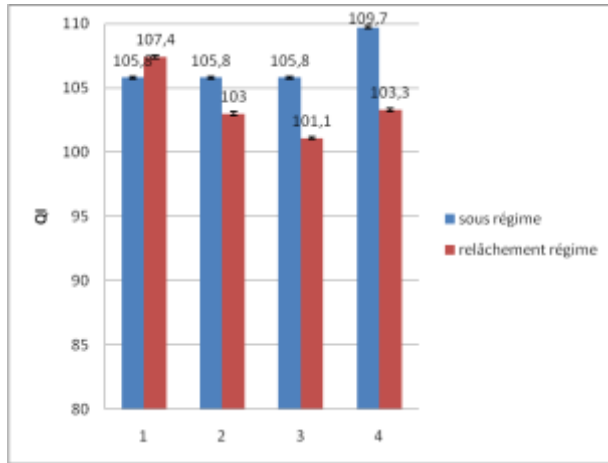


Figure 14 : Enfants pris en charge précocement et relâchant leur régime

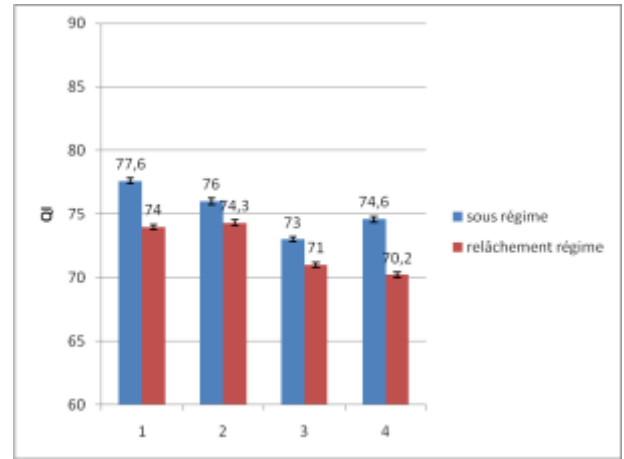


Figure 15 : Enfants pris en charge tardivement et relâchant leur régime

Cette étude montre ainsi que :

- l'âge de la prise en charge des enfants est primordial : le QI des enfants traités précocement est significativement plus important que celui des enfants traités plus tardivement (QI de 95 à 100 (Figure 12 et 14) versus QI de 69 à 74 (Figure 13 et 15)),
- l'arrêt total du régime est délétère : après arrêt du régime (Figure 12 et 13) le QI diminue de façon significative, les enfants perdant de 5 à 9 points de QI alors que le « relâchement » du régime entraîne une diminution de QI mais non significative (Figure 14 et 15),
- Le QI des enfants « relâchant » leur régime est plus élevé que le QI des enfants « arrêtant » leur régime (QI de 70 à 107 (Figure 14 et 15) après « relâchement » du régime versus QI de 68 à 90 (Figure 12 et 13) chez ceux arrêtant le régime).

L'équipe de Smith conclut donc que les enfants doivent être pris en charge le plus tôt possible après la naissance et qu'il est préférable de relâcher un peu le régime plutôt que de l'arrêter complètement après 9 ans.

III.2.1.2 L'adolescence

♦ Importance du régime dans le maintien des concentrations de Phe :

Comme durant l'enfance, un suivi biologique et diététique régulier doit s'effectuer afin de permettre à l'adolescent de se développer normalement

♦ *Conséquences neuro-cognitives :*

A l'adolescence, plusieurs arguments sont en faveur de la poursuite du régime, (1) la myélinisation du cerveau semble continuer jusqu'à l'âge adulte même si elle se fait de manière moins importante que dans l'enfance (Huttenlocher et Dabholkar 1997) et (2) un ralentissement des performances neuropsychométriques et cognitives, telles que la capacité à se concentrer, le temps de réaction, apparaîtrait quand les concentrations de Phe seraient trop élevées, ce qui est peu opportun à un moment où l'adolescent va construire sa vie (Burgard et al. 1997). Néanmoins, d'un point de vue social et psychologique, la poursuite du régime est difficile à vivre. Le régime se doit donc d'être adapté au cas par cas. Il est recommandé de maintenir des concentrations de Phe < 15 mg/dl jusqu'à l'âge de 15 ans puis, selon les formes de PCU, de maintenir des concentrations <15 mg/dl jusqu'à 18 ans en cas de PCU typique, et en cas de PCU atypique de maintenir des concentrations < 20 mg/dl. Si l'adolescent en ressent le besoin, qu'il se sent irritable, qu'il n'arrive plus à se concentrer, il pourra à tout moment revenir à un régime plus strict (V. Abadie et al. 2005).

III.2.1.3 Les adultes

Chez l'adulte PCU bien traité pendant l'enfance, il n'est pas justifié de continuer un régime strict, bien qu'aucune étude n'ait encore été menée chez des patients adultes traités jusqu'à l'âge de 18 ans. Il est actuellement proposé un relâchement du régime avec arrêt des substituts protidiques tout en maintenant un régime normoprotidique (0,75g/kg/j de protéines). Les adultes doivent être suivis annuellement, avec la réalisation (1) d'un bilan biologique complet, afin de dépister d'éventuelles carences et, (2) d'une évaluation neurocognitive. En effet, il a été observé, même chez les adultes bien traités pendant l'enfance, que des perturbations neurocognitives pouvaient apparaître (Pietz et al. 1998) (Pietz et al. 1997). Il est aussi recommandé que les patients soient suivis par des médecins d'adultes qui devront se former aux maladies métaboliques héréditaires et qui seront en contact avec les équipes pédiatriques référentes (V. Abadie et al. 2005).

III.2.1.4 Cas particulier : la grossesse

Avant la mise en place du DNN, le problème de la deuxième génération ne s'était jamais posé. En effet, les femmes PCU peuvent aujourd'hui être mères et pourraient donner naissance en cas de déséquilibre nutritionnel à des enfants malformés et retardés mentaux. Afin d'éviter que l'embryopathie phénylcétonurique n'annule les bénéfices du dépistage, des mesures ont donc été prises telles que :

- l'information des jeunes filles dès la puberté et la prise d'un moyen de contraception dès le début de l'activité sexuelle,
- le suivi des patientes dans un centre spécialisé dès qu'il y a un désir de grossesse, de manière à reprendre de manière stricte le régime avant même la conception et pendant toute la grossesse,
- le suivi des femmes de façon hebdomadaire de manière à adapter au mieux le régime aux besoins de la mère et, petit à petit, aux besoins de l'enfant (Peyne et al. 2006) (Widaman 2009).

Widaman a montré en 2009 que la concentration de Phe maternelle pendant la grossesse était négativement corrélée au QI de l'enfant à naître (Widaman 2009). En effet, plus les concentrations de Phe maternelles étaient élevées et plus le QI de l'enfant était faible (Figure 16).

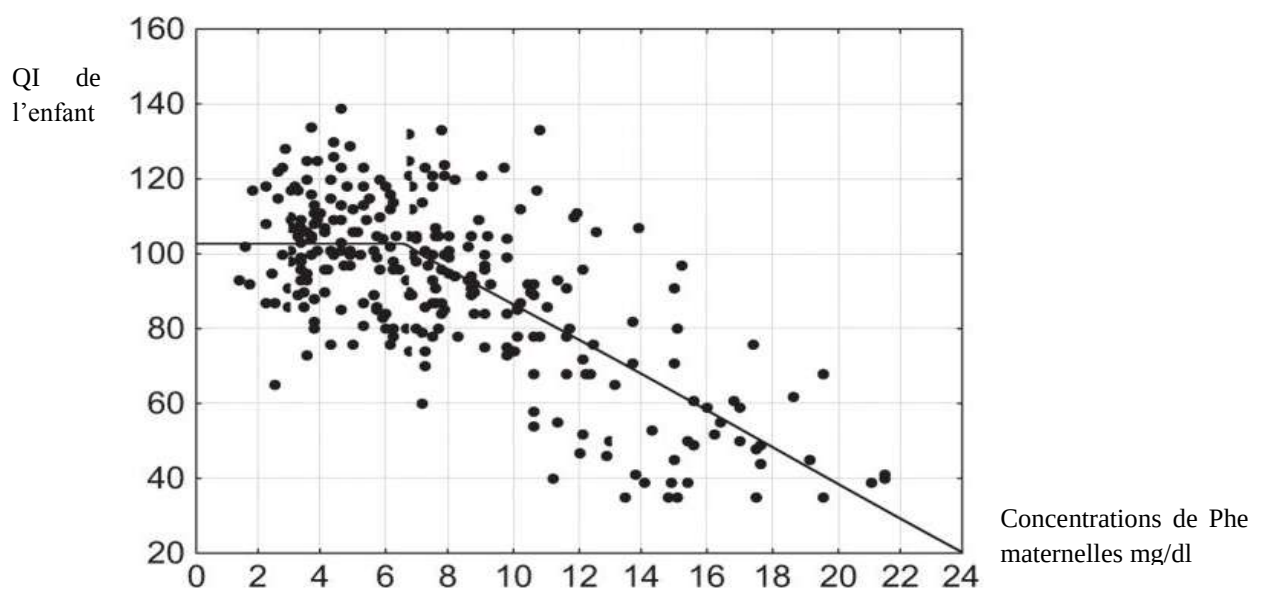


Figure 16 : Relation entre la concentration de Phe maternelle pendant la grossesse et le QI de l'enfant à l'âge de 7 ans
d'après K. Widaman, Curr. Dir. Psychol, 2009

III.2.2 Recommandations actuelles

L'ensemble de ces études ont ainsi donné lieu aux recommandations actuelles.

III.2.2.1 Conduite à tenir devant une hyperphénylalaninémie : bilan initial

La conduite à tenir dépend de la concentration de Phe au dépistage. Pour cela, chaque laboratoire a en sa possession un arbre décisionnel établi par l'AFDPHE (Figure 17).

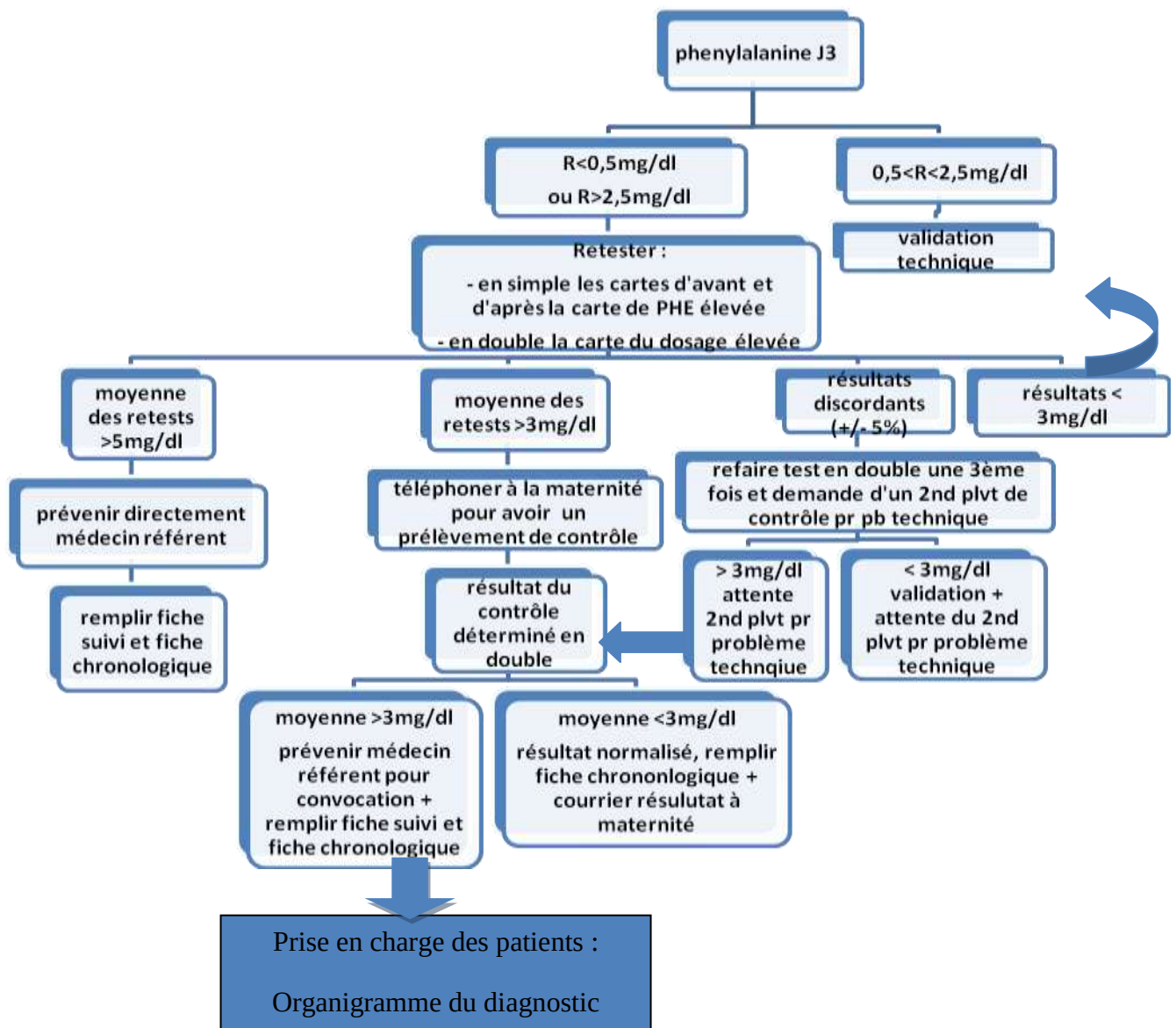


Figure 17 : Organigramme décisionnel du dépistage de la phénylcétonurie

Source ANDEMEGEN

Tout enfant dont la concentration de Phe est supérieure à 2,5 mg/dl (seuil d'alerte) fera l'objet d'un deuxième dosage en double, à partir du même prélèvement de sang sur 2 tâches différentes. Si la valeur moyenne des 3 résultats obtenus est supérieure à 3 mg/dl (seuil d'action), le laboratoire prévient le médecin référent qui se chargera d'obtenir un prélèvement de contrôle et/ou de convoquer les parents et le bébé dépisté. Dans un premier temps, il faudra contrôler la concentration de Phe, celui-ci devant être interprété en fonction des apports en protéines du lait de l'enfant (lait maternel ou artificiel) (Figure 18).

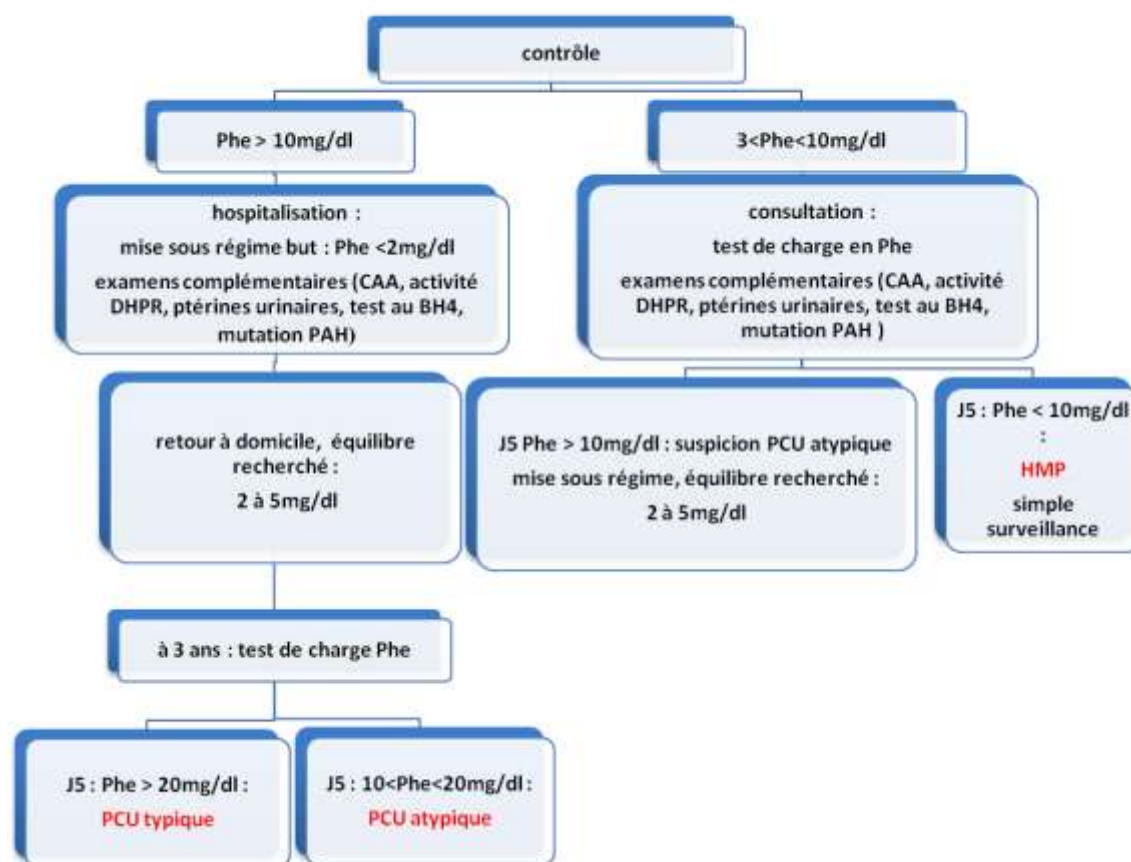


Figure 18 : Organigramme décisionnel du diagnostic de la phénylcétonurie

Il conviendra aussi de réaliser un bilan hépatique et un amino-acidogramme plasmatique pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémies. Des urines et du sang sur papier buvard seront prélevés pour analyser le profil urinaire des ptérines et doser l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) dans le sang pour dépister un déficit du métabolisme du BH4. Un génotypage pourra aussi être réalisé. Un test de charge en Phe peut aussi être pratiqué à la

naissance. Depuis quelques années, un test au BH4 est aussi réalisé à la naissance pour savoir si l'enfant est sensible à cette molécule et ainsi bénéficier d'un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®). Tous ces examens sont le plus souvent réalisés au cours d'une hospitalisation sur plusieurs jours, lorsque la concentration de Phe est supérieure à 10 mg/dl et qu'un régime doit être mis en place rapidement, mais ils peuvent aussi être réalisés au cours d'une hospitalisation de journée si la concentration de Phe ne nécessite pas d'emblée une prise en charge diététique (V. Abadie et al. 2005).

♦ Test de charge en phénylalanine

Ce test est utilisé pour classer les hyperphénylalaninémies. Il peut être fait à la naissance et à l'âge de 3 ans. Réalisé dans les premiers jours de vie, il est utilisé pour différencier les HMP des PCU atypiques lorsque les concentrations de Phe obtenues sur un prélèvement de contrôle sont comprises entre 3 et 10 mg/dl. En effet, les patients atteints d'HMP n'auront pas besoin de suivre un régime, à l'inverse de ceux atteints de PCU atypique. Il est donc intéressant d'avoir une orientation dès le plus jeune âge pour habituer l'enfant au régime le plus tôt possible. Néanmoins, ce test est controversé à la naissance, car le système enzymatique de la PAH est immature et il ne permet donc que d'orienter le diagnostic. Ce n'est qu'à l'âge de 3 ans que le système de la PAH sera entièrement mature et que le diagnostic définitif pourra être posé. Il est de plus inutile de le pratiquer chez les enfants dont les concentrations sont supérieures à 10 mg/dl car ils seront forcément mis sous régime.

Ce test consiste en la prise orale de 500 mg de Phe par jour pendant quatre jours consécutifs puis, au matin du 5^{ème} jour un dosage de Phe est réalisé. Si la concentration est supérieure à 10 mg/dl, le diagnostic de PCU atypique est suspecté et l'enfant est mis au régime. Si la concentration de Phe est inférieure à 10 mg/dl, le diagnostic d'HMP est affirmé et l'enfant sera simplement surveillé.

A l'âge de 3 ans, les enfants atteints de PCU typique ou atypique doivent faire l'objet d'une réévaluation pour définir leur phénotype définitif. Il leur est alors donné un régime riche en protéines naturelles (3 g/kg/jour) pendant 4 jours et des dosages de Phe sont réalisés à J1, J3 et J5. Si la concentration obtenue à J5 est supérieure à 20 mg/dl, le diagnostic de PCU typique est confirmé, si la concentration de Phe se situe entre 10 et 20 mg/dl, c'est celui de PCU atypique qui est confirmé (Figure 18) (V. Abadie et al. 2005).

Le schéma de prise en charge n'est pas figé, il sera à adapter en fonction des concentrations des enfants. Comme nous verrons plus tard, un enfant classé comme « HMP » à la naissance et ne nécessitant pas d'être mis sous régime pourra, lors de la diversification alimentaire, voir ses concentrations de Phe augmenter. Un nouveau test de charge en Phe devra être réalisé. En fonction des résultats obtenus, l'enfant pourrait alors finalement être classé dans les PCU atypiques et être mis sous régime.

♦ L'aminogramme plasmatique

Il permet d'établir le diagnostic différentiel avec les autres causes d'hyperphénylalaninémies néonatales en fonction de la concentration de tyrosine. S'il existe une hypertyrosinémie, cela peut être dû (1) à une prématurité de l'enfant (toujours recontrôler la concentration de Phe dans les 8 jours suivant le dépistage chez un enfant prématuré), (2) à une perfusion d'acides aminés, (3) à une insuffisance hépatique. Si la tyrosine est normale, cela peut être dû (1) à la prématurité, (2) à la prise d'un médicament (antifoliques, methotrexate) (3) à une maladie inflammatoire sévère ou (4) à une maladie rénale (François Feillet 2006).

♦ Le dépistage des déficits en tétrahydrobioptérine

Il doit impérativement être réalisé chez tout enfant présentant une hyperphénylalaninémie car la prise en charge est très spécifique. Le profil des ptéridines urinaires permet la reconnaissance des déficits en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase et en GTP-cyclohydrolase et la mesure de l'activité DHPR dans les globules rouges permet de repérer le déficit en dihydroptéridine réductase (Figure 19) (Zurflüh et al. 2005).

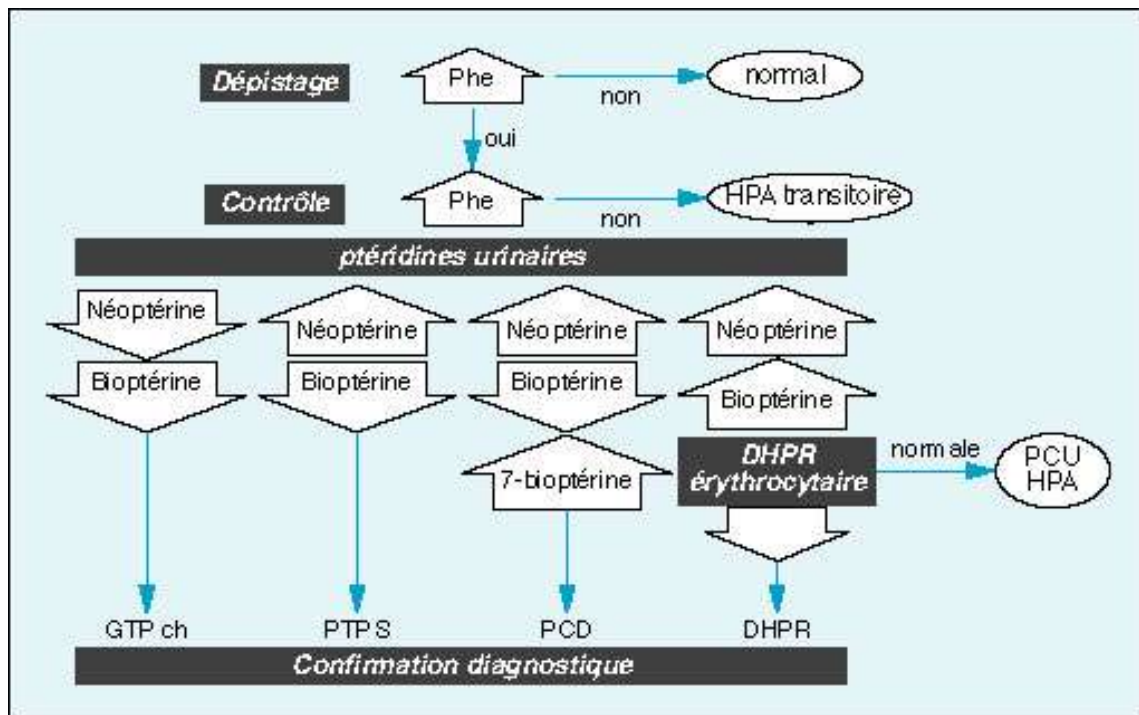


Figure 19 : Dépistage des déficits en tétrahydrobioptérine
d'après Dhondt, Annales de Biologie Clinique, 2002

Il faut pour cela recueillir du sang sur carton Guthrie comme pour le dosage de la Phe et des urines fraîches. Les urines devront être séchées à température ambiante et à l'abri de la lumière car les ptéridines sont photosensibles. L'identification et la quantification des ptéridines urinaires (néoptérine et bioptérine) se feront par chromatographie liquide haute performance (J L Dhondt et Hayte 2002).

♦ Recherche de mutation de la PAH

Le gène de la PAH est situé sur le chromosome 12q23.2. Il fait 171 kilobases et contient 13 exons (Figure 20). Plus de 500 mutations ont été identifiées dans les 13 exons du gène. Elles peuvent être de plusieurs types :

- substitution d'acides aminés (62%),
- délétions (13%),
- défaut d'épissage (11%),
- polymorphisme silencieux (6%),
- mutations non-sens (5%),
- insertions (2%).

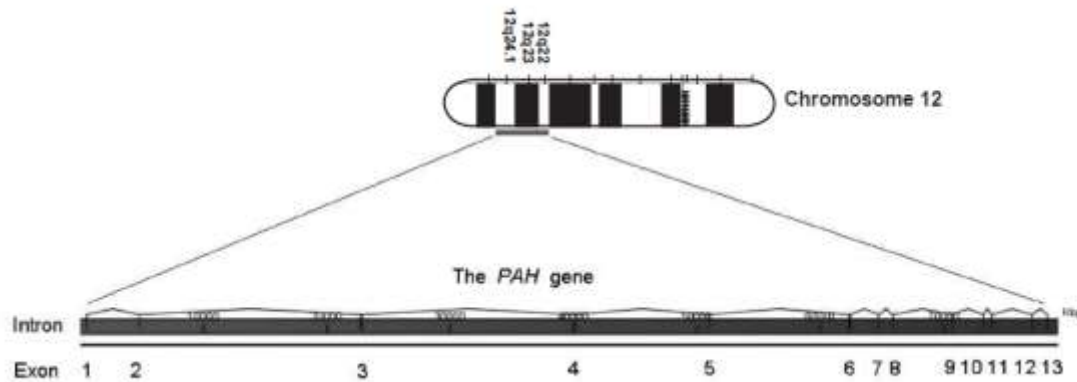


Figure 20 : Gène de la PAH
d'après Williams, Clinical Biochemical Review, 2008

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

- Le premier est de pouvoir effectuer une corrélation génotype/phénotype dans la mesure où l'enfant est porteur d'une mutation dont l'effet sur le phénotype est connu.
- Le second intérêt est lié à l'analyse du caractère BH4-sensible dont on sait qu'il est lié à certaines mutations. La corrélation génotype/phénotype pour la réponse au BH4 n'est pas parfaite car il a été montré une réponse au BH4 variable chez les patients ayant le même génotype (François Feillet 2006).

♦ Le test au BH4

Il peut être utilisé soit pour faire le diagnostic d'une anomalie du métabolisme du BH4, soit pour identifier les patients atteints de PCU et d'HMP sensibles au BH4 et pour lesquels un traitement par Kuvan® pourrait être instauré. Il peut être réalisé tant chez le nouveau-né que chez l'adulte (PNDS Phénylcétonurie 2010).

Ce test est réalisé avant la mise sous régime et nécessite l'hospitalisation de l'enfant. Il repose sur une prise orale d'une dose de 20 mg/kg de BH4 chez un enfant dont la concentration de Phe est supérieure à 8 mg/dl. Les prélèvements de sang sur carton Guthrie sont faits à HO (avant de donner la dose de charge), puis à H2, H4, H6, H8, H12 et H24 (F. Feillet 2008).

Quatre types de réponses peuvent être observées :

- une normalisation très rapide de la concentration de Phe (en 4 à 6 heures) signe un déficit du métabolisme du BH4,
- une diminution de la concentration de Phe à H24 inférieure à 30% signe une insensibilité au BH4 et donc pas de traitement possible,
- une diminution d'au moins 30% dans les 24 heures signe une sensibilité partielle, la possibilité de recourir à ce traitement sera alors discutée au cas par cas,
- une normalisation de la concentration de Phe à 24 heures signe une sensibilité totale au BH4, le patient pourra alors être traité par le BH4 seul.

Il a été démontré que la sensibilité au BH4 sera d'autant plus importante si la PCU est modérée. Cela pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes (Muntau et al. 2002) :

- une augmentation de la stabilité de la PAH sous fortes doses de BH4,
- une diminution de la sensibilité de la protéine à certaines activités enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase),
- une activité « chaperone-like » du cofacteur pour certaines mutations de la PAH localisées sur la zone de dimérisation de la protéine, favorisant la formation de dimères et de tétramères et augmentant la stabilité de la protéine,
- une augmentation de l'activité en présence de cofacteur (Blau et Erlandsen 2004).

III.2.2.2 Traitement

◆ Principes généraux du traitement diététique

Le régime a pour but de maintenir les concentrations sanguines de Phe dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance staturo-pondérale et un développement intellectuel normal du sujet phénylcétonurique. Pour déterminer les apports en Phe, il faut tenir compte de deux facteurs essentiels qui sont le besoin minimum en Phe et la tolérance à la Phe. En effet, la Phe étant un acide aminé essentiel, un apport minimum est nécessaire. En réduisant de façon trop importante les apports en Phe, il peut apparaître un syndrome de carence caractérisé par un retard de croissance staturo-pondérale, une anorexie, des altérations osseuses. L'analyse des besoins nutritionnels des nourrissons situe ce besoin minimum entre 200 et 350 mg/jour. Ces chiffres n'ont néanmoins qu'une valeur indicative car l'apport en Phe doit être évalué individuellement en fonction de la tolérance à la Phe. La tolérance est définie

comme étant la quantité maximale de Phe quotidienne que le patient peut consommer pour que ses concentrations sanguines restent entre 2 et 5 mg/dl. Elle varie d'un individu à l'autre en fonction de l'intensité du bloc enzymatique et dans le temps. En effet, en période de croissance, les besoins protéiques sont plus importants et la tolérance à la Phe est alors augmentée. Il est donc impossible d'instituer un régime type et celui-ci devra être ajusté constamment en fonction des concentrations sanguines de Phe. La tolérance est faible dans la PCU classique (inférieure à 350 mg/jour), modérée dans la PCU atypique (inférieure à 600 mg/jour) et normale dans l'HMP (M L Briard 1983).

◆ Eléments du traitement diététique

La teneur en Phe des protéines naturelles est variable (3 à 5%). Afin de maintenir les concentrations sanguines dans des limites correctes, le régime implique une suppression des aliments riches en protéines, le recours à des substituts protéiques pauvres ou totalement dépourvus en Phe (sous forme de mixtures d'acides aminés ou d'hydrolysats) et le recours à des aliments permettant de fournir suffisamment d'énergie sans fournir de Phe, c'est-à-dire des aliments hypo-protidiques. Au cours de l'établissement du régime, il faudra respecter un équilibre entre la quantité de Phe et de protéines apportée par les aliments naturels et la quantité apportée par le substitut protéique. Une quantité suffisante de protéines naturelles est indispensable au bon métabolisme des substituts protéiques et un équilibre correct entre protéines naturelles et synthétiques permettra un anabolisme protéique satisfaisant.

Les aliments naturels

La Phe est présente dans tous les aliments naturels à l'exception des graisses (huiles, beurre, margarine) de certaines farines (maïzena), des condiments et du sucre (sous toutes ses formes), ces aliments sont donc permis à volonté et serviront essentiellement à compléter la ration calorique et satisfaire l'appétit de l'enfant.

Il existe des aliments strictement interdits, ce sont ceux contenant une proportion trop importante de protéines. En effet, dans les protéines animales et végétales la Phe représente respectivement 5% et 3% des protéines. De ce fait, les aliments comme la viande, le poisson, les œufs, le lait et produits laitiers, les céréales, les légumes secs sont proscrits.

Certains aliments doivent être pris en quantité contrôlée. Il s'agit des poudres et des mélanges (acides aminés, minéraux, vitaminiques) dont les quantités sont calculées pour couvrir

l'apport azoté minimal recommandé et des aliments qui apportent la quantité de Phe quotidienne : les laits infantiles diététiques, dont la composition en protéines est strictement définie, les farines infantiles, les aliments infantiles en pots, les fruits et légumes. Pour tous ces produits, la teneur exacte en Phe devra être connue afin d'en apporter la quantité appropriée (Peyne et al. 2006).

Les substituts protéiques :

Les substituts protéiques sont des éléments indispensables dans le régime car ils permettent d'apporter les acides aminés nécessaires à la croissance de l'enfant. Leur teneur en glucides, lipides, vitamines et minéraux est très variable et il faudra donc être vigilant quant à leur utilisation pour éviter les carences. Il en existe deux types :

- Les hydrolysats de protéines :

Ils sont pratiquement abandonnés. Ce sont des produits dont la Phe est extraite par passage sur charbon ou par traitement sur une résine échangeuse d'ions.

- Les mélanges d'acides aminés :

Ce sont des mélanges d'acides aminés de la série L, dépourvus de Phe et associés en proportion variable à des lipides, glucides, vitamines et sels minéraux. Leur prise est répartie dans la journée, au mieux en 4 prises au moment des repas et jamais en moins de 2 fois. Ils existent sous différentes formes : poudres, liquides prêts à l'emploi ou comprimés. Ils peuvent être aromatisés pour faciliter la prise et ont des textures différentes (Ogier et al. 1983).

Produits diététiques hypo-protidiques :

Ce sont des produits composés de glucides et de lipides ayant une teneur protéique inférieure à 1g pour cent. Ils permettent de diversifier l'alimentation et se présentent sous forme d'aliments classiques. Ils offrent l'avantage de permettre l'obtention de volumes de repas confortables, même chez un enfant dont la tolérance est faible (inférieure à 250 mg/jour). Chez les enfants qui ont un fort appétit, ils permettent de compléter les repas. Ils existent sous diverses formes (pain, entremets, boissons, potages, riz, pâtes, substitut d'œuf...) permettant de réaliser des recettes variées. L'enfant aura alors moins de mal à accepter son régime.

Compléments alimentaires :

Il peut être nécessaire d'avoir recours à des compléments alimentaires tels que des vitamines, des minéraux et des oligoéléments lorsque les substituts protéiques n'en apportent pas assez.

Traitement médicamenteux = la tétrahydrobioptérine :

Jusqu'en 2002, les patients n'avaient qu'une seule thérapeutique possible : le régime pauvre en Phe. De récentes études ont depuis démontré qu'une partie de ces malades était sensibles à des doses pharmacologiques de tétrahydrobioptérine (BH4) (Harvey Levy et al. 2007). Ce médicament est prescrit après réalisation du test au BH4. Il est commercialisé sous la forme de dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) et a obtenu son autorisation de mise sur le marché européen fin 2008 dans l'indication suivante : « traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 4 ans et plus atteints de PCU et qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement » (Gramer et al. 2007) (Harvey L Levy et al. 2007).

♦ Réalisation pratique du régime

Il est important de différencier à cet endroit la prise en charge de l'enfant atteint de PCU typique ou atypique et celle de l'enfant HMP. Ce dernier ne nécessite pas d'être mis sous régime pauvre en Phe. Un contrôle régulier des concentrations de Phe, qui devront être inférieures à 10 mg/dl, sera effectué et une attention particulière sera portée lors de toute modification alimentaire (PNDS Phénylcétonurie 2010).

L'enfant phénylcétonurique nécessite lui d'être mis sous régime pauvre en Phe le plus tôt possible. L'établissement du régime s'effectue en 2 étapes, tout d'abord la mise en route du régime en milieu hospitalier aussitôt le diagnostic confirmé, puis une surveillance et un réajustement permanent du régime en fonction des contrôles biologiques et des besoins de l'enfant. L'apport quotidien en Phe sous formes d'aliments naturels est le pivot du régime, il est nécessaire mais doit être contrôlé et limité. Il nécessite un système de conversion simple et maniable permettant aux parents de réaliser eux-mêmes des menus quotidiens diversifiés. Plusieurs systèmes de conversion existent : le système des listes d'échanges, le système du

libre choix et le système de parts pondérales, ce dernier étant le plus fréquemment utilisé (Peyne et al. 2006).

Le système de parts pondérales :

Pour faciliter la mise en place du régime, un système d'équivalence a été établi. Il consiste à choisir une unité arbitraire de Phe : 20 mg de Phe représente 1 part ou 1 équivalent. Sur cette base, des aliments ont été listés indiquant la quantité en grammes de chaque aliment apportant 20 mg de Phe. Le choix des aliments est capital car les parts peuvent représenter un poids, donc un volume et une valeur calorique très différents selon l'aliment choisi. Ainsi, si les aliments choisis sont de petit volume, l'appétit de l'enfant peut ne pas être satisfait et l'apport calorique est alors insuffisant. Au contraire, si les parts représentent un trop gros volume, l'enfant n'arrivera pas à tout manger et il risque alors d'être carencé. Pour éviter ce problème, les parents reçoivent des directives sur la répartition des parts afin de respecter une juste proportion entre les différents groupes d'aliments (Depondt et al. 1983).

La période néonatale :

Le premier objectif lors de l'hospitalisation est de normaliser au plus vite la concentration de Phe. Pour cela, un régime strict à base de substitut protéique est donné jusqu'à ce que la concentration de Phe soit inférieure à 2 mg/dl. Une fois cette concentration atteinte, le lait maternel ou pour nourrisson est alors réintroduit en complément du substitut, de manière à maintenir les concentrations de Phe entre 2 et 5 mg/dl. Ce régime lacté devra être suivi pendant les 6 premiers mois de vie (PNDS Phénylcétonurie 2010).

La diversification :

Vers l'âge de 6 mois, le substitut protéique est poursuivi et le lait maternisé est progressivement remplacé par les farines infantiles, puis par les petits pots de fruits et légumes, puis les fruits et légumes naturels. La mise en place de la diversification est une étape importante car c'est à partir de ce moment là, que les parents vont véritablement prendre en main le régime de leur enfant. Ils seront aidés par les médecins et diététiciens qui leur expliqueront le système de part et comment bien répartir les aliments au cours des repas. Cette phase va nécessiter un suivi plus rapproché des concentrations de Phe pour vérifier que les apports sont appropriés (Anita MacDonald et Asplin 2006).

L'enfance :

C'est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Le régime est constitué d'aliments naturels introduits dans l'alimentation au moyen du système de parts de Phe, de produits hypoprotéiques et de substituts protéiques qui sont adaptés au besoin de l'enfant en fonction de l'âge, du poids et de la dépense physique. Progressivement les repas des enfants PCU ressemblera à celui de toute la famille mais les quantités en seront différentes (V. Abadie et al. 2005).

Adolescents et jeunes adultes :

Avec la croissance, les quantités de mélanges d'acides aminés augmentent et le type de mélange est adapté à l'âge, il en est de même pour les aliments naturels et les substituts hypo-protéiques. Des compléments alimentaires, sources de vitamines et de minéraux sont aussi donnés en cas de carence. Après l'adolescence, un relâchement du régime est souvent proposé et c'est au malade de prendre la décision d'arrêter son régime. N'ayant pas été habitués à tous les aliments naturels, le plus souvent, ils ne les incluent pas dans leur alimentation et sont alors carencés. Pour ceux qui souhaitent continuer leur régime, il existe des substituts protéiques spécialement destinés aux adultes.

Cas particulier de la grossesse :

Toute femme PCU ou HMP nécessite d'être suivie attentivement en cas de désir de grossesse car il existe un risque d'embryopathie en cas d'hyperphénylalaninémie. Elles vont devoir, dès la phase pré-conceptionnelle avoir des concentrations de Phe inférieures à 5 mg/ dl. Pour les femmes atteintes d'HMP, si leur concentration de Phe est inférieure à 5 mg/dl sans régime, un simple suivi des concentrations suffira. Il faudra cependant faire attention à ce qu'elles ne soient pas carencées car elles ne bénéficient pas des micronutriments présents dans les mélanges d'acides aminés. Elles seront donc également suivies de façon rigoureuse sur le plan nutritionnel pour être sûr que l'enfant reçoive bien tout ce dont il a besoin. Pour les femmes PCU, la reprise du régime, s'il a été arrêté, est essentielle. Elles devront contrôler leurs prises d'aliments naturels et reprendre les substituts protéiques. Il faudra veiller à augmenter les apports en Phe au fur et à mesure de la grossesse car le bébé grandissant, aura besoin de plus de protéines (Teissier et de Parscau 2008)(V Abadie et al. 2001).

◆ Suivi

Etant donné les problèmes multiples inhérents à la mise en place et au maintien d'un régime d'exclusion, le suivi devra être pluridisciplinaire incluant le médecin traitant, un pédiatre spécialisé dans les maladies métaboliques, une diététicienne, un biochimiste et un psychologue.

Suivi clinique :

Les enfants sont suivis en consultations multidisciplinaires. Ce suivi est rapproché dans les premières années de vie, puis la fréquence des consultations diminue au fur et à mesure que l'enfant grandit. Les consultations se font au rythme de deux fois par an minimum jusqu'à l'âge de 10 ans, puis tous les ans (V. Abadie et al. 2005). Des consultations peuvent avoir lieu plus souvent si l'équilibre biologique est mauvais ou si les parents en ressentent le besoin. Elles permettent d'expliquer progressivement aux parents, puis aux enfants, la maladie et les raisons du régime, afin de les faire adhérer à la prise en charge thérapeutique. Au cours des consultations, le médecin procède à un examen clinique complet de l'enfant et à une appréciation des paramètres de croissance (poids, taille, périmètre crânien), il s'assure alors de la bonne évolution staturo-pondérale de l'enfant. Lors des consultations, les diététiciennes expliquent aux parents comment bien répartir les aliments au cours des repas et proposent des idées de menus. En cas d'inquiétude, les parents peuvent également contacter la diététicienne et le médecin par téléphone.

Un suivi psychologique est aussi réalisé dès l'annonce de la maladie. L'enfant est vu en consultation régulièrement (suivi annuel recommandé) pour vérifier son développement intellectuel et le vécu de son régime ; les parents pourront aussi s'ils en ressentent le besoin parler de leurs inquiétudes avec le psychologue. Des évaluations psychologiques doivent être réalisées aux moments clés de l'apprentissage de l'enfant, c'est-à-dire à l'entrée en maternelle, au cours préparatoire et au collège.

Suivi biologique :

Il repose principalement sur le contrôle des concentrations de Phe. Il est mis en place dès la première hospitalisation et devra être suivi toute la vie. Ce suivi est réalisé sur carton

Guthrie, les parents prélèvent eux-mêmes quelques gouttes de sang qu'ils déposent sur le papier buvard et qu'ils envoient au laboratoire référent. Tout le matériel nécessaire leur est fourni par l'AFDPHE. Le rythme des dosages est adapté au cas par cas. Cependant le consensus national de 2005 sur la prise en charge de l'enfant hyperphénylalaninémique préconise le calendrier de surveillance suivant (Tableau 6) (V. Abadie et al. 2005). Un bilan nutritionnel et biologique doit aussi être réalisé une fois par an, il comprend : numération sanguine, ionogramme, bilan hépatique, hémostase, protéines, albumine, cholestérol, triglycérides, fer, calcium, vitamine D, parathormone, chromatographie des acides aminés plasmatiques, vitamines B12, A et E, folates sériques, cuivre, zinc, sélénium.

Age	Fréquence du suivi de la concentration de Phe	Objectif concentration de Phe	Bilan nutritionnel (aminogramme, fer, vitamines B12, A, D, E, cuivre, zinc, sélénium...)
0 à 3 ans	1/ semaine	2 à 5 mg/dl	1/ an
3 à 5 ans	2/ mois	2 à 5 mg/dl	
5 à 10 ans	1/ mois	2 à 5 mg/dl	
10 à 18 ans	1/ mois	2 à 15 mg/dl (15-18 ans PCU atypique : 2 à 20 mg/dl)	
> 18 ans	1/ an	2 à 20-25 mg/dl	

Tableau 6 : Suivi biologique des patients hyperphénylalaninémiques
d'après les données du consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie de 2005

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Avec presque 40 ans de recul sur le dépistage néonatal de la phénylcétonurie en France, l'objectif de ce travail a été de faire le point, d'une part sur le nombre de sujets dépistés à la naissance et d'autre part, sur le devenir d'une partie des patients dépistés en prenant comme exemple le CHU de Nantes.

Sur une période de 10 ans (2000-2009), nous nous sommes donc intéressés (1) à l'activité de dépistage néonatal à l'ANDEMEGEN et (2) au suivi des patients dépistés.

MATERIELS ET METHODES

I. Population étudiée

Sur une période de 10 années, s'étendant du 01/01/2000 au 31/12/2009, nous avons étudié le nombre d'enfants ($n = 322\ 226$) ayant bénéficié du DNN via l'ANDEMEGEN. Durant cette période, 36 enfants ont été dépistés positifs pour la phénylcétonurie. Nous avons récupéré les dossiers des patients dans les services de pédiatrie ($n=9$), de gastro-entérologie et neurologie ($n=1$ patient adulte) du CHU de Nantes. Nous avons également récupéré des dossiers au CHU d'Angers ($n=20$) pour les patients t suivis à Angers. 4 patients ont été suivis au CHU de Poitiers pour des raisons géographiques et 3 ont été perdus de vue.

Nous avons sélectionné les dossiers des patients suivis au CHU de Nantes ainsi qu'au CHU d'Angers et parmi eux des patients atteints de PCU typique, de PCU atypique et d'HMP. Afin de comparer les conséquences d'une mauvaise observance du régime strict en Phe sur les facultés neurocognitives des patients, nous avons inclu dans notre étude les patients suivis au CHU d'Angers. Ceci afin de pouvoir disposer d'une cohorte plus importante.

II. Technique de dosage de la phénylalanine au CHU de Nantes

Le dépistage de la PCU à Nantes s'effectue par une technique fluorimétrique. Elle est basée sur la méthode de Mac Caman et Robins qui repose sur la formation d'un composé fluorescent entre la Phe et un dipeptide en présence de ninhydrine à pH 5,8. La limite de détection de cette technique est de 0,5 mg/dl.

La technique de dosage est la suivante, on réalise un punch de 4,7mm sur une goutte séchée du carton Guthrie. Ce fragment est distribué dans un puits d'une plaque de dosage 96 puits puis on ajoute de l'éthanol à 80% (extraction). La plaque est ensuite agitée pendant 30 minutes puis on transfère 50 µl d'éluat dans un puits d'une nouvelle plaque, on ajoute alors 50 µl du mélange incubateur et on incube 1 heure à 56°C sous agitation. Après cette heure, on

ajoute 200 µl de réactif au cuivre, on agite pendant 15 minutes et on lit la plaque sur le lecteur de plaques Victor® (source ANDEMEGEN).

Les résultats de chaque technique sont reportés dans un cahier spécifique à la PCU, dans lequel il est noté le nombre de tests réalisés, ceux qui doivent être contrôlés et les résultats positifs. Ce cahier nous a permis de récupérer les résultats des dépistages positifs à J3 et de suivre les patients.

III. Statistiques

Les comparaisons des concentrations de Phe et des « écarts » de régime, déterminés par les « écarts de concentration de Phe par rapport aux objectifs thérapeutiques, des sujets PCU présentant des complications neurocognitives et des sujets sans complications ont été effectuées avec le test de Mann-Whitney. Nous avons utilisé le logiciel GraphPad Prism 4.0, logiciel Graphpad pour Windows, San Diego, Californie, USA. Un $p < 0,05$ a été considéré comme étant significatif.

RESULTATS

I. Réseau de prise en charge

Créée en 1975, l'Association Nantaise pour le Dépistage et l'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse Et à la Naissance (ANDEMEGEN) est en charge du dépistage systématique des 5 maladies graves sur 4 départements.

Elle a été créée, sous l'instigation du Professeur M.F. LERAT, au sein du service de Gynécologie Obstétrique de la maternité du CHU de Nantes. Pour des raisons de rentabilité et de qualité de suivi, il était nécessaire qu'un assez grand nombre d'examen soit effectués dans le même laboratoire. Ainsi, l'ANDEMEGEN assure le dépistage coordonné et systématique de 4 maladies (la drépanocytose étant dépistée à Lille pour les enfants à risque) dans 4 départements : la Loire-Atlantique, la Vendée, les Deux-Sèvres et la Charente Maritime.

En ce qui concerne la PCU, le laboratoire effectue aussi bien le dépistage que le suivi ultérieur des patients comme évoqué précédemment, par dosage de la concentration de Phe sur carton Guthrie. En pratique, lorsque le test de dépistage se révèle positif, le médecin référent du CHU est appelé et convoque les parents pour obtenir un prélèvement de contrôle. Si le diagnostic est confirmé, l'explication de la maladie et de sa prise en charge sera donnée aux parents par le médecin référent. Tout au long de l'enfance, le patient sera suivi par un diététicien et/ou son médecin traitant et sera amené à voir, une fois par an (pour bilan nutritionnel et développemental) le médecin référent du CHU.

II. Bilan du dépistage néonatal

Chaque jour, lors de la réalisation de la technique, les résultats positifs sont consignés dans un cahier. C'est grâce à ces cahiers que nous avons pu recueillir les concentrations de Phe des malades au dépistage ainsi que lors de leur suivi ultérieur.

II.1 Nombre de sujets ayant bénéficié du dépistage néonatal

Sur les 10 années, 322 226 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage systématique des 4 maladies (Figure 21). Le nombre d'enfants bénéficiant du DNN est chaque année en constante progression. Cette donnée reflète l'accroissement du nombre de naissances dans nos départements.

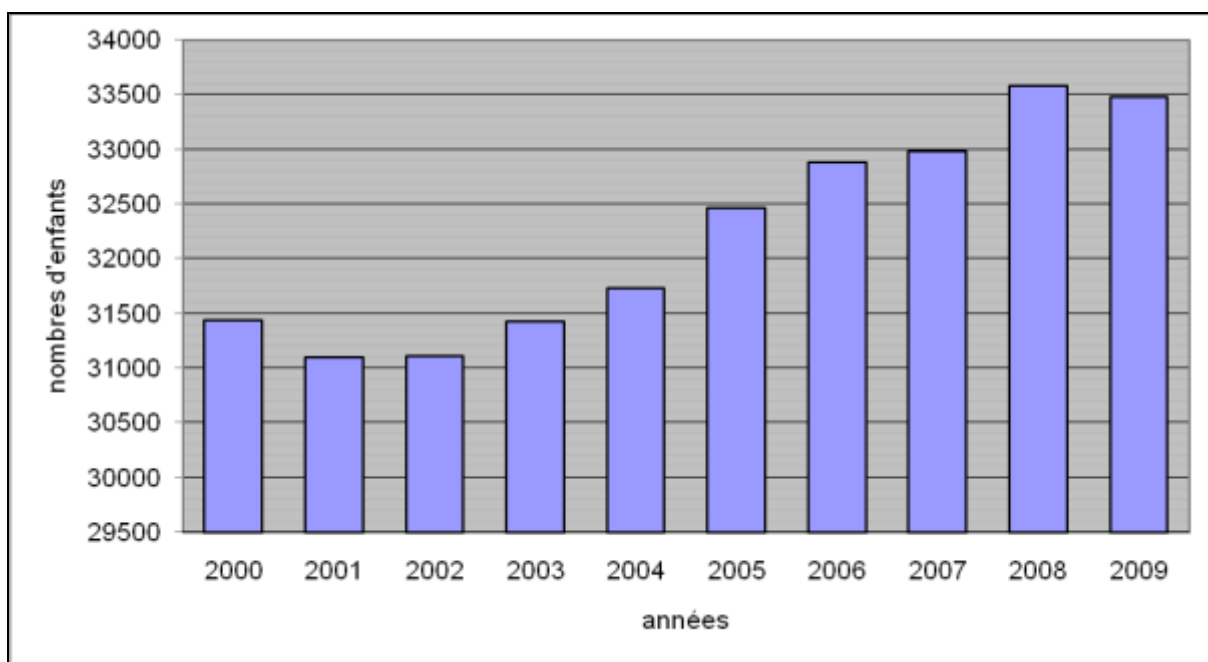


Figure 21 : Nombre d'enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal sur les 10 dernières années

II.2 Résultats du dépistage à J3

Pour tout enfant dont la concentration de Phe au dépistage est supérieure à 2,5 mg/dl (seuil d'alerte), un dosage en double sur le même carton de Guthrie est effectué. Le résultat final correspond à la moyenne du 1^{er} dosage et des 2 re-dosages effectués. Une concentration supérieure à 3 mg/dl est pathologique et l'ANDEMEGEN contacte alors le médecin référent. Nous avons voulu voir sur le nombre d'enfants dépistés combien étaient considérés comme suspects et combien étaient confirmés (Figure 22).

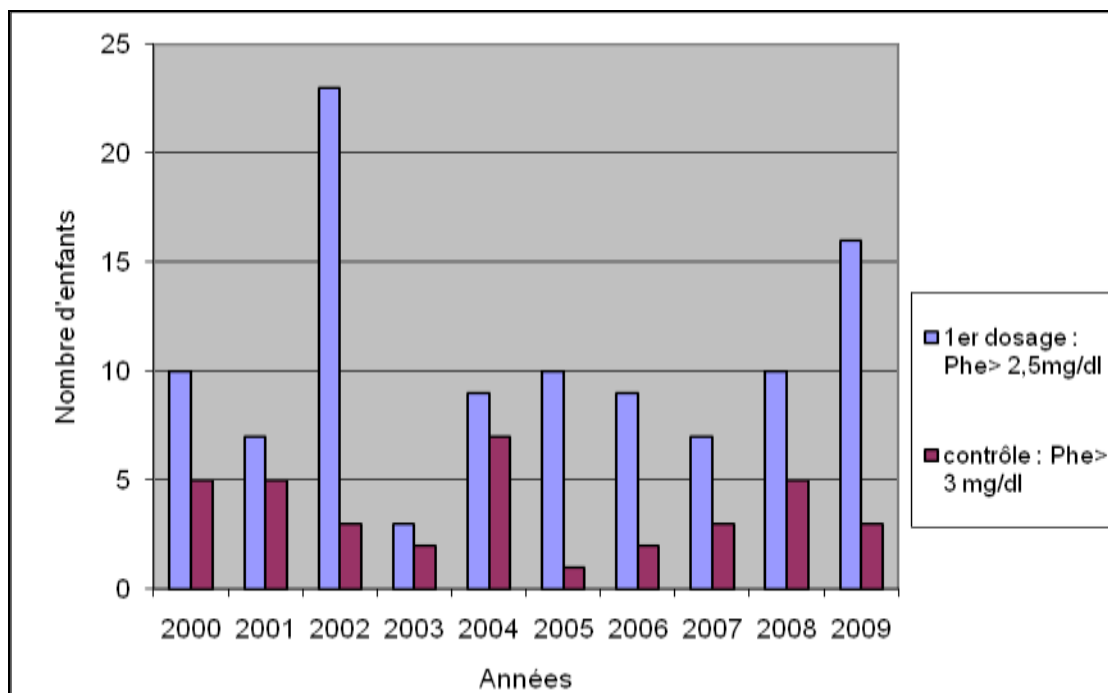


Figure 22 : Résultat du dépistage à J3

Sur les 104 nouveau-nés suspects (104 sur 322 226 enfant dépistés soit 0,03%) (Figure 23), seuls 36 sont malades (Figure 24). Dans 70% des cas (Figure 25) le résultat s'est normalisé. Cette différence s'explique par le fait que les cartes de Guthrie ne sont pas toujours correctement remplies. Si la goutte de sang déposée est trop grosse, il peut y avoir une surestimation du dosage d'où la nécessité de « redoser » tout résultat suspect.

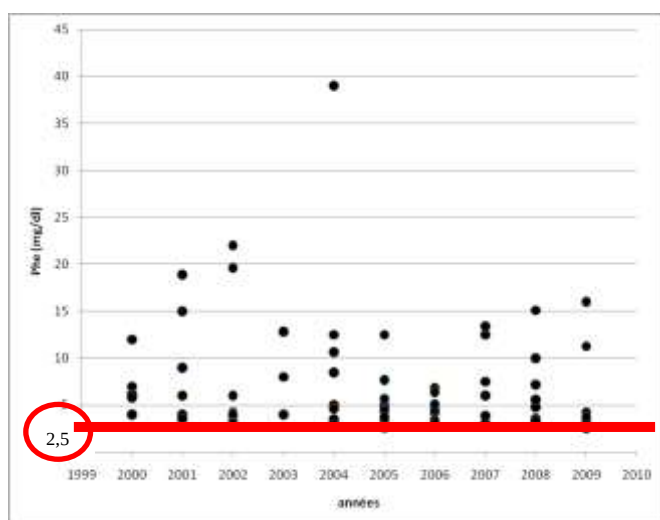


Figure 23 : Dépistages suspects à J3

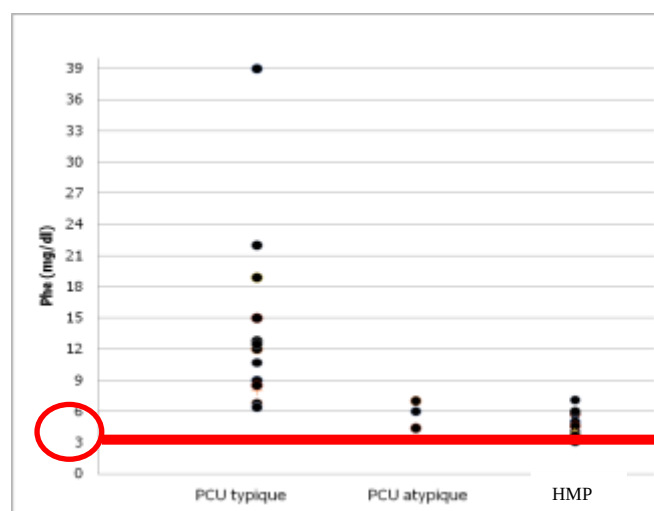


Figure 24 : « contrôlés positifs »

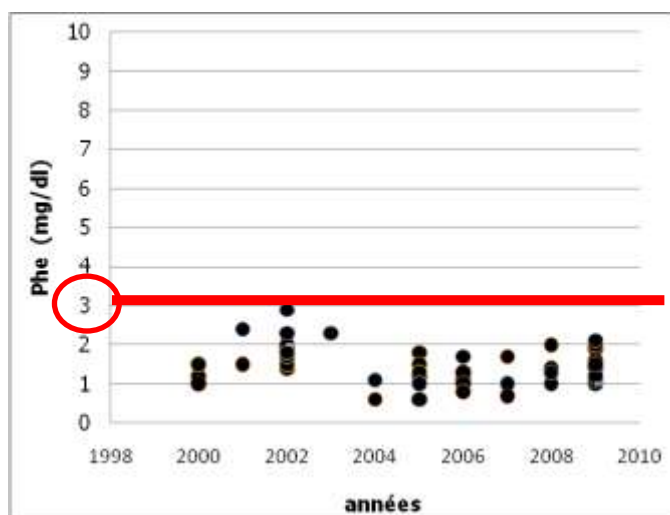


Figure 25 : « contrôlés normaux »

II.3 Prévalence annuelle et sur 10 ans

Nous avons répertorié le nombre de DNN par année ainsi que par nombre de dosages positifs. Nous avons ainsi pu établir que la prévalence retrouvée de la PCU (typique, atypique et HMP) était de 1/12 091 naissances sur ces 10 dernières années (Tableau 7).

Années	Nombre de DNN	Nombre de Phe > 3 mg/dl	Prévalence PCU dépistée
2000	31 441	5	1/6 288
2001	31 107	5	1/6 221
2002	31 118	3	1/10 372
2003	31 426	2	1/15 713
2004	31 737	7	1/4 533
2005	32 467	1	1/32 467
2006	32 884	2	1/16 442
2007	32 982	3	1/10 994
2008	33 586	5	1/6 718
2009	33 478	3	1/11 160
TOTAL	322 226	36	1/ 12 091

Tableau 7 : Prévalence de la phénylcétonurie à l'ANDEMEGEN

II.4 Classification

Sur les 36 patients dépistés positifs après contrôle définitif (à l'âge de 3 ans), il est retrouvé 21 PCU typiques, 3 PCU atypiques et 12 HMP.

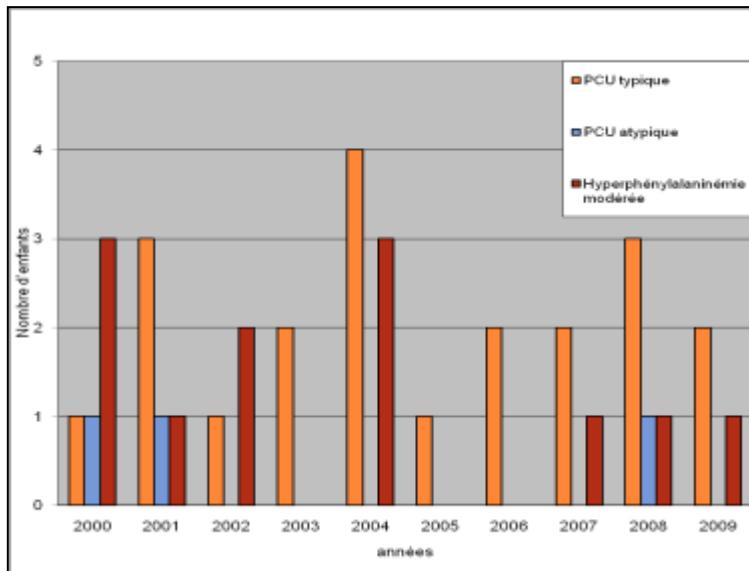


Figure 26 : Répartition des PCU

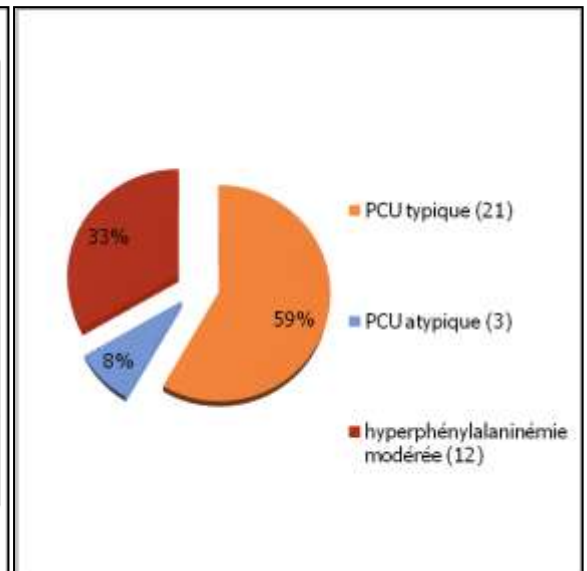


Figure 27 : Bilan sur les 10 dernières années

III. Suivi longitudinal des patients sur Nantes et Angers

III.1 Importance du régime sur la concentration de phénylalanine

Comme nous l'avons vu précédemment, le régime d'un malade phénylcétonurique consiste à restreindre la quantité de Phe dans l'alimentation. Le malade doit suivre un régime dans lequel la quantité de Phe est strictement contrôlée. Pour cela, le système de parts de Phe a été établi, une part de Phe équivalent à 20 mg de Phe. La concentration en Phe plasmatique sera donc conditionnée par le nombre de parts de Phe que le malade va ingérer. Ainsi que le montre les figures 28 et 29 ci-dessous sur l'exemple d'une patiente, il existe une «parfaite corrélation» entre part de Phe ingérée et concentration de Phe sanguine. Lorsque le nombre de parts augmente, la concentration de Phe augmente elle aussi et, inversement, si le nombre de parts diminue la concentration de phe diminue elle aussi.

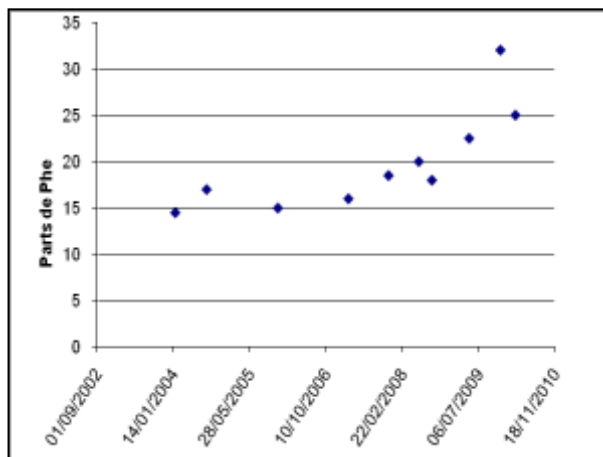


Figure 28 : Suivi des parts de Phe de Melle B.E

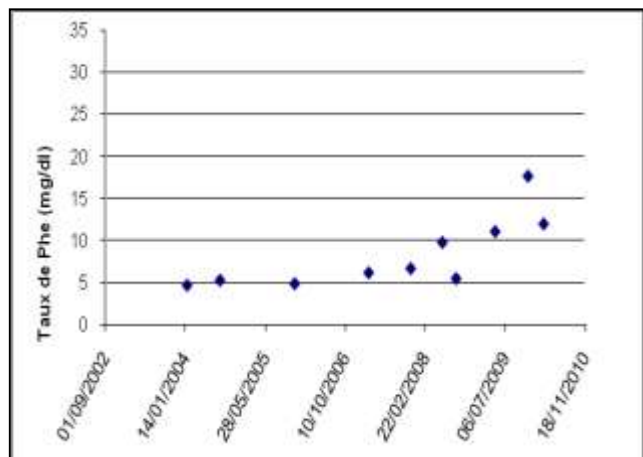


Figure 29 : Suivi des concentrations de Phe de Melle B.E

III.2 Exemples de patients

Comme évoqué dans la partie introduction, les patients présentant une hyperphénylalaninémie regroupent tout un panel de pathologies allant de la PCU typique à l'HMP. Les exemples développés ci-dessous illustrent ces différents contextes, en s'appuyant sur des cas de patients dépistés et suivis au CHU de Nantes.

III.2.1 Exemple de PCU typique

Ce premier cas est celui de l'enfant L.N. né à 35 semaines d'aménorrhée le 12/06/2007. Il pèse 2100 g (normale 2600 à 4000 g), le périmètre crânien est de 31,5 cm (normale 32 à 36 cm) et il mesure 46 cm (normale 46 à 54 cm). La figure 30 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps.

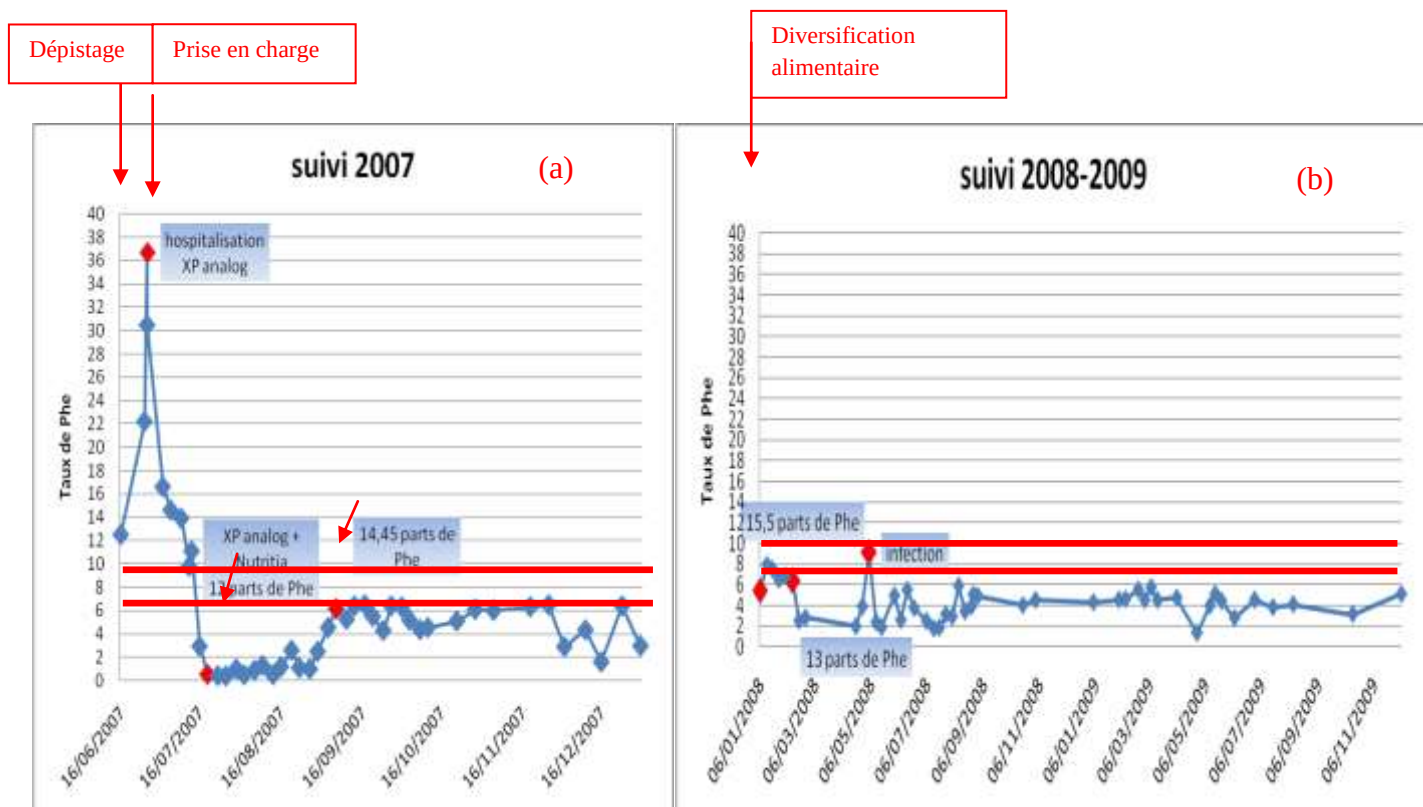


Figure 30 : Suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime chez un PCU typique non BH4 sensible

Lors du DNN il est retrouvé une concentration de Phe à 13 mg/dl (Figure 30a), le diagnostic est confirmé à J14 avec une concentration de Phe à 22 mg/dl ($\text{Phe} > 10\text{mg/dl}$). Il est alors hospitalisé pour être mis sous régime et subir des examens complémentaires (aminogramme, ptéridines urinaires, activité DHPR sanguine, bilan hépatique) qui se révéleront tous normaux. Un test au BH4 est réalisé, il s'avère négatif (pas de diminution des concentrations de Phe après H24 cf page 63). Il s'agit donc à priori d'une PCU typique non BH4 sensible. Ce diagnostic devra bien sûr être confirmé à l'âge de 3 ans. Un régime strict est entrepris. La figure 30 montre les variations de ses concentrations de Phe au cours du temps. En raison de son petit poids de naissance, les concentrations de Phe n'ont été équilibrées qu'au bout de 1 mois. Il est mis sous substitut protéique (XP analog®) et prend du lait 1^{er} âge (Nutritia®) avec une augmentation progressive des quantités de Phe données. A l'âge de 6 mois, débute la diversification alimentaire, il est alors sous 15,5 parts de Phe mais les concentrations retrouvées restent supérieures à 5 mg/dl, il est donc décidé de redescendre à 13 parts. A ce jour, il est équilibré sous 13 parts de Phe, il prend toujours son substitut protéique, mange des

aliments naturels en quantités contrôlées et commence à prendre des produits hypoprotidiques. Par ailleurs, la croissance staturo-pondérale est bonne et il se développe normalement. Il est à noter que les concentrations sanguines de Phe varient non seulement en fonction des quantités de Phe ingérées mais aussi en fonction de différents contextes physiopathologiques, comme par exemple, la survenue d'une infection (Figure 30b).

III.2.2 Exemple de PCU typique BH4 sensible

Le deuxième exemple est celui de l'enfant C.L. né à 38 semaines d'aménorrhée le 17/03/09. Il pèse 3390 grammes (normale 2600 à 4000 g), son périmètre crânien est de 34 cm (normale 32 à 36 cm) et il mesure 48,5 cm (normale 46 à 54 cm). Comme précédemment, la figure 31 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps. A J3, son dépistage révèle une concentration de Phe à 11 mg/dl, le diagnostic de PCU typique (> 10 mg/dl) est confirmé à J14 (Phe : 11 mg/dl), il est alors hospitalisé pour être mis sous régime. Comme pour les patients précédents, à ce stade de prise en charge, les examens complémentaires sont effectués, ils se révéleront tous normaux.

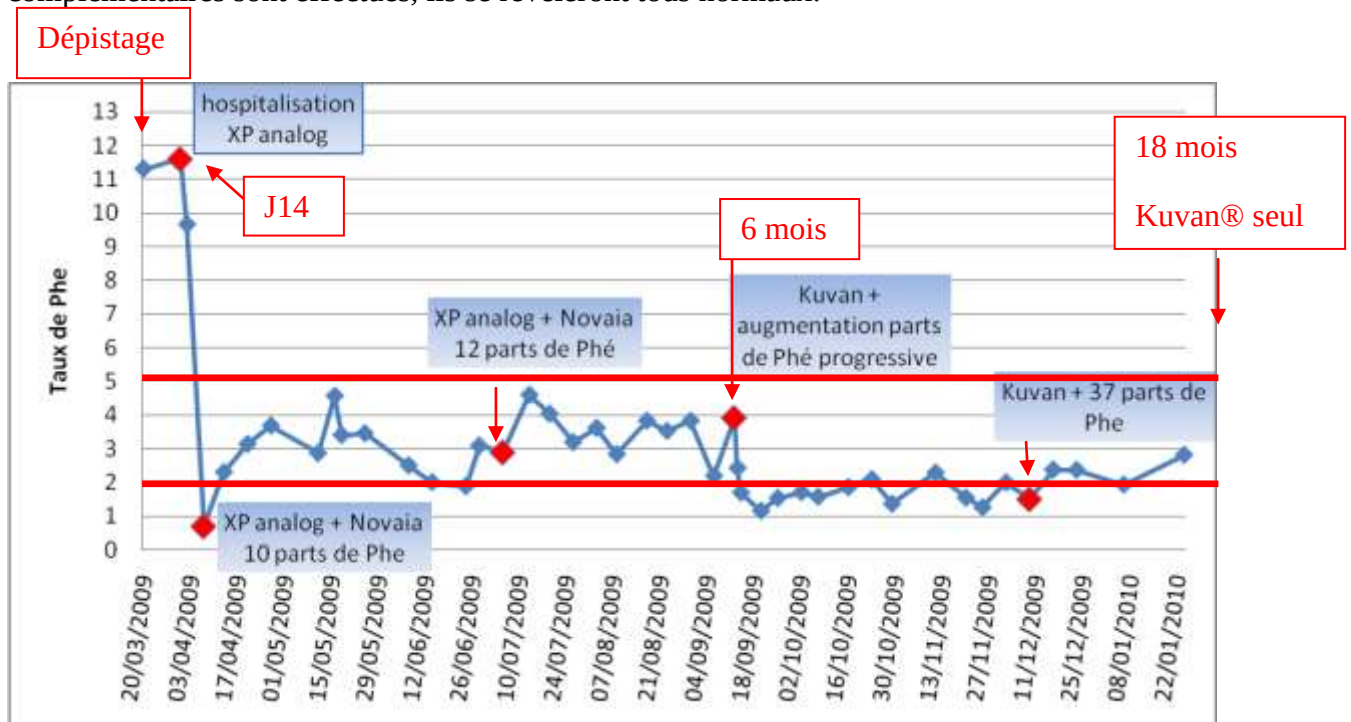


Figure 31 : suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime chez un PCU typique BH4 sensible

Le BH4 ayant déjà été découvert lorsque cet enfant est né (AMM fin 2008), il a donc bénéficié d'un test au BH4 très rapidement. La concentration de Phe ayant diminué de plus de 30% dans les 24 heures suivant la prise d'une dose de 20 mg/kg de BH4 (Figure 32) le test au BH4 se révèle être positif. Il s'agit donc, à priori, pour cet enfant, d'une PCU typique BH4 sensible. Ce diagnostic devra néanmoins être confirmé définitivement à l'âge de 3 ans par le test de charge en Phe (comme pour tous les enfants dépistés positifs pour la PCU). L'administration du BH4 (Kuvan®) n'étant à priori (AMM) indiqué qu'à partir de 4 ans, L'enfant est d'abord placé sous régime strict : dans un premier temps avec un substitut protéique seul (XP analog®) jusqu'à atteindre une concentration de Phe < 2 mg/dl, puis il est recherché un équilibre (2 à 5 mg/dl) en associant du XP analog® et du lait 1^{er} âge pauvre en protides (Novaïa®). Les parts de Phe sont alors progressivement augmentées. A l'âge de 6 mois, l'enfant est mis sous Kuvan® (20 mg/kg/jour) et continue son régime, mais l'apport en Phe est progressivement augmenté. La phénylalaninémie étant toujours bien équilibrée, il a été décidé, à 9 mois, de relâcher le régime de façon progressive en apportant tout d'abord de la viande. A ce jour, l'enfant est âgé de 18 mois, est alimenté normalement, ne prend plus de substituts protéiques et est uniquement sous 200mg/j de Kuvan®. Ses concentration de Phe sont équilibrées (Figure 32). Par ailleurs, il a une bonne croissance staturo-pondérale et son développement est tout à fait normal (il marche et dit quelques mots).

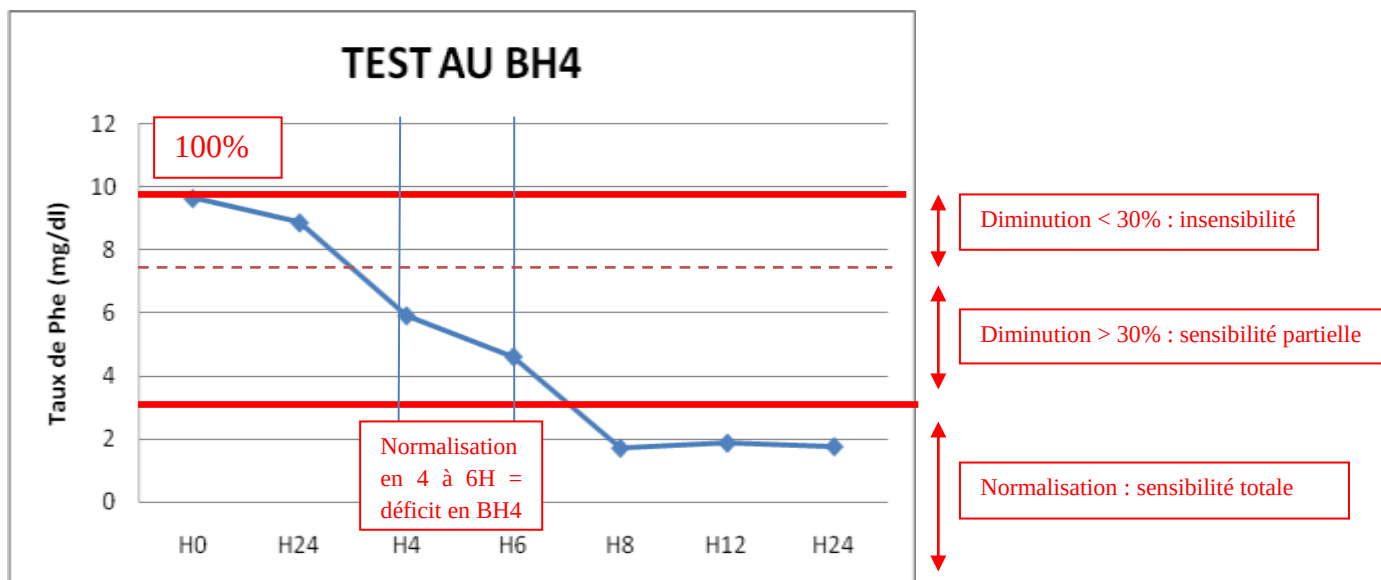


Figure 32 : Test au BH4 positif

III.2.3 Exemple d'HMP reclassée en PCU atypique

Le troisième exemple est celui de l'enfant B.L. né à 37 semaines d'aménorrhée le 06/07/08. Il pèse 2010 g (normale 2600 à 4000 g), le périmètre crânien est de 30 cm (normale 32 à 36 cm) il mesure 43,5 cm (normale 46 à 54 cm).

Comme pour le cas précédent, la figure 33 montre les variations de ses concentrations sanguines de Phe (mg/dl) au cours du temps.

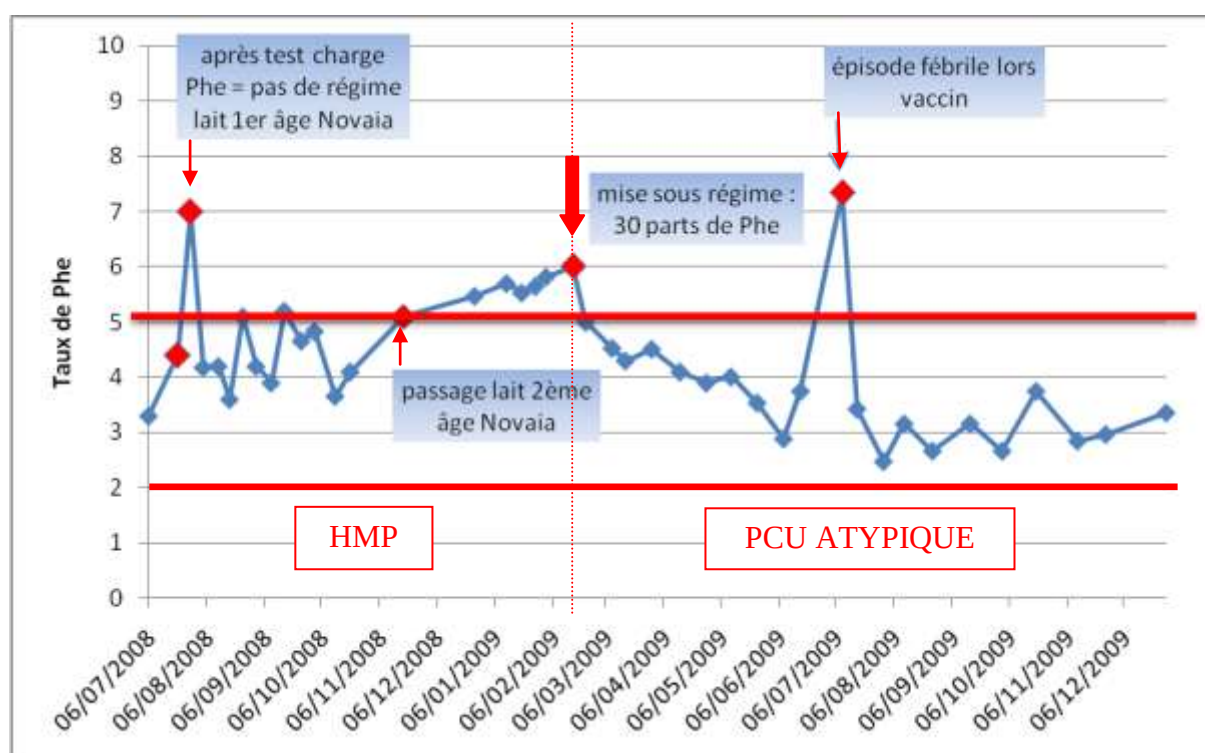


Figure 33 : Suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime chez un PCU atypique

Lors du DNN, il est retrouvé une concentration de Phe de 3,3 mg/dl. Le diagnostic est confirmé à J14 par une concentration de 6,6 mg/dl. L'enfant est alors vu en hospitalisation de jour pour exploration complémentaire (résultats normaux). Suivant les recommandations pour le diagnostic de la PCU (Figure 18 page 59), il est décidé de réaliser un test de charge à domicile et de revoir l'enfant 5 jours après la charge. La concentration de Phe est alors de 7,1 mg/dl (≤ 10 mg/dl), il est donc évoqué soit une anomalie sur la voie du BH4, soit une HMP. Un test au BH4 est donc réalisé. Celui-ci ne montre pas de réponse immédiate, mais une diminution des concentrations de Phe inférieure à 30% après 24 heures. C'est enfant n'est donc pas déficitaire en BH4. Ses concentrations de Phe étant < 10 mg/dl, il est alors

considéré comme HMP et n'est alors pas mis au régime. Il sort donc du CHU sans régime strict défini par les parts de Phe et recevra tout de même, par mesure de précaution, un lait infantile pauvre en protides (lait Novaïa 1^{er} âge). Il a alors une simple surveillance des ses concentration de Phe. Ses concentrations de Phe sont équilibrées mais lors du passage au lait Novaïa 2^{ème} âge, les concentrations dépassent le seuil autorisé de 5mg/dl et seule la mise sous régime (30 parts de Phe) permet de les normaliser. Il est alors reclassé en patient phénylcétonurique (flèche rouge) atypique (concentration de Phe entre 5 et 10 mg/dl). Son alimentation est donc constituée de lait Novaïa 2^{ème} âge en quantité déterminée et de substitut protéique (Figure 31). A ce jour, il est équilibré, grandit bien et se développe normalement.

III.2.4 Exemple d'hyperphénylalaninémie modérée permanente

Le quatrième cas est celui de l'enfant L.L né à terme le 28/03/2007. Comme précédemment, la figure 34 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps.

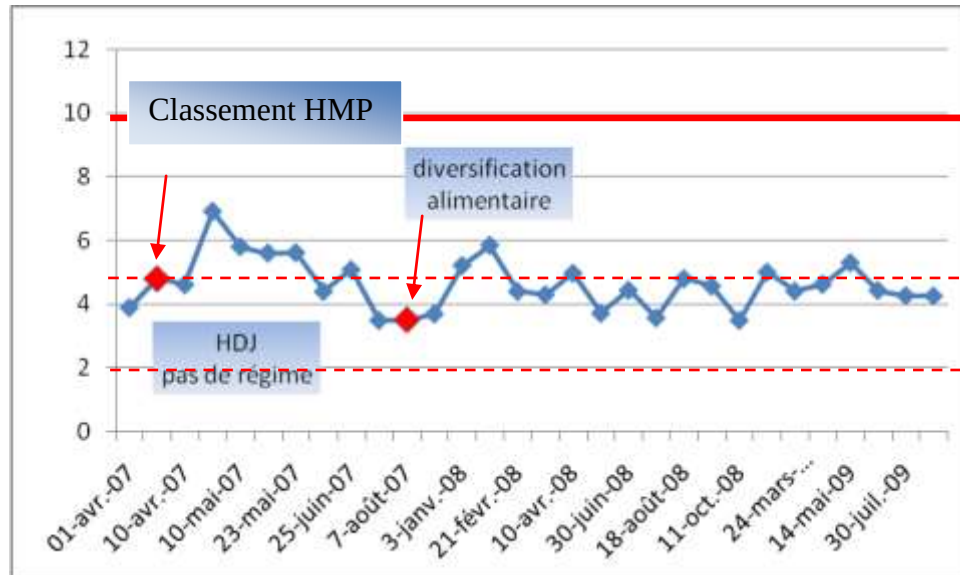


Figure 34 : Suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime chez un HMP

A J3, son dépistage révèle une concentration de Phe de 3,9 mg/dl ($> 3\text{mg/dl}$). Les parents sont convoqués et le diagnostic est confirmé sur le prélèvement de contrôle avec une concentration de Phe de 4,8 mg/dl (entre 3 et 10mg/dl). Il vient en hospitalisation de jour et

bénéficie d'un bilan métabolique dont les résultats se révèlent être normaux (concentration de Phe entre 3 et 10 mg/dl). Il est alors classé en HMP et n'est pas mis au régime. Il prendra alors simplement, comme dans le cas précédent un lait infantile pauvre en protides, le lait Novaïa 1^{er} âge. Bien que le PNDS sur la phénylcétonurie recommande, pour les patients HMP, un objectif de Phe en-dessous de 10 mg/dl (trait plein), par mesure de précaution, le seuil de 5 mg/dl a été appliqué (trait pointillé). L'enfant est suivi régulièrement et ses concentrations restent assez stables. A l'âge de 6 mois lors de la diversification alimentaire ses concentrations augmentent un peu mais se stabilisent et ne nécessitent pas de mise au régime. L'enfant est donc à ce jour simplement surveillé et se porte bien.

III.2.5 Exemple d'HMP reclassée en PCU atypique BH4 sensible

Le cinquième cas est celui de l'enfant G.M né à 37 semaines d'aménorrhée le 17/05/2008. Il pèse 2150 g (normale 2600 à 4000 g), le périmètre crânien est de 32 cm (normale 32 à 36 cm) et il mesure 44 cm (normale 46 à 54 cm). Comme précédemment, la figure 35 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps. A J3, son dépistage révèle une concentration de Phe de 5 mg/dl. Le diagnostic est confirmé à J12 avec une concentration de 7,16 mg/dl (3-10 mg/dl). En hospitalisation de jour dans le service de pédiatrie spécialisée, un bilan métabolique est réalisé et est parfaitement normal.

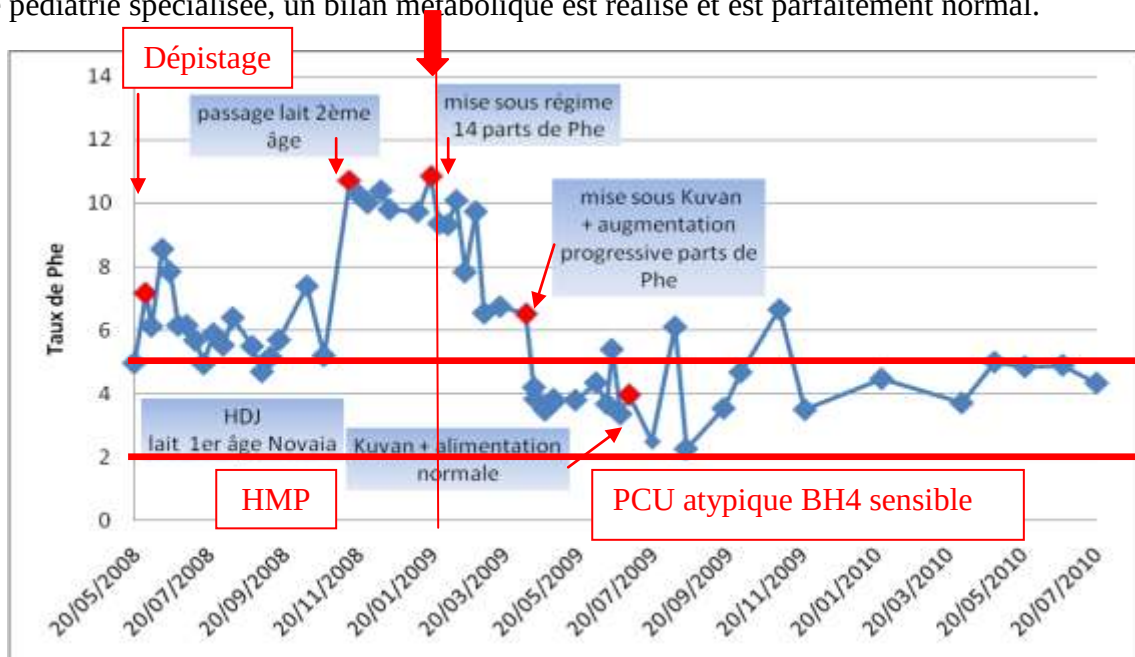


Figure 35 : Suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime chez un PCU atypique BH4 sensible

Un test de charge en phénylalanine est réalisé retrouvant une concentration de 6 mg/dl (5 jours après la prise), l'enfant est alors considéré comme étant HMP et n'est pas mis sous régime strict. Par ailleurs, un test au BH4 est effectué et s'avère être positif. L'enfant est donc classé, à priori, HMP BH4 sensible et rentre alors chez lui sous lait pauvre en protides : Novaïa 1^{er} âge. Les concentrations de Phe se normalisent. Lors du passage au lait 2^{ème} âge, plus riche en protéines et donc en Phe, les concentrations de Phe augmentent et dépassent largement les seuils autorisés (10 mg/dl) pour les sujets HMP. L'enfant est alors mis sous régime en commençant par 14 parts de Phe. Il est reclassé dans les phénylcétonuriques (grosse flèche rouge) avec obligation de mise sous régime. Un deuxième test au BH4 est réalisé et confirme sa sensibilité au BH4. A l'âge de 10 mois, il est mis sous Kuvan®, et ses parts de Phe sont progressivement augmentées. Les concentrations de Phe s'équilibrent. Quelques concentrations sont élevées mais il s'agit de période où l'enfant est malade (Figure 35). Il est à noter qu'il ne prend pas de substitut protéique. En effet, n'y ayant pas été habitué dès l'enfance, il les refuse catégoriquement. A ce jour, son alimentation est totalement diversifiée, il mange de tout, son régime est équilibré et il se développe normalement.

III.2.6 Exemple de la grossesse d'une femme phénylcétonurique

Le sixième exemple est celui de l'adulte D.J. née le 23/10/1987 qui a été très bien suivie pour une PCU atypique jusqu'à l'âge de 16 ans, puis perdue de vue. A noter qu'elle présentait un développement neurocognitif parfaitement satisfaisant. Comme précédemment, la figure 36 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps. En janvier 2008, elle vient consulter car elle est enceinte depuis 2 mois. Cette grossesse est non programmée et elle n'a donc pas commencé son régime en période pré-conceptionnelle. Tout du moins, lors de la consultation elle dit avoir repris son régime depuis 15 jours, s'étant souvenue qu'il était important d'avoir des concentrations de Phe inférieures à 5 mg/dl lors de la grossesse. Il lui est alors prescrit des substituts protéiques, des produits hypoprotidiques et un rendez-vous est pris avec la diététicienne afin d'établir son régime. Un régime avec 15 parts de Phe lui est prescrit, ses parts seront progressivement augmentées en fonction de sa tolérance et surtout au fur et à mesure de la grossesse car l'enfant en grandissant a besoin d'apport protéique plus important. Elle augmente donc à 17 puis 20 parts de Phe (Figure 36). Malgré cette augmentation, les concentrations de Phe diminuent, atteignant les limites

inférieures de la normale, ceci probablement du fait de la métabolisation de la Phe par le bébé. A ce jour, l'enfant est né, il est normal et la maman est à nouveau perdue de vue.

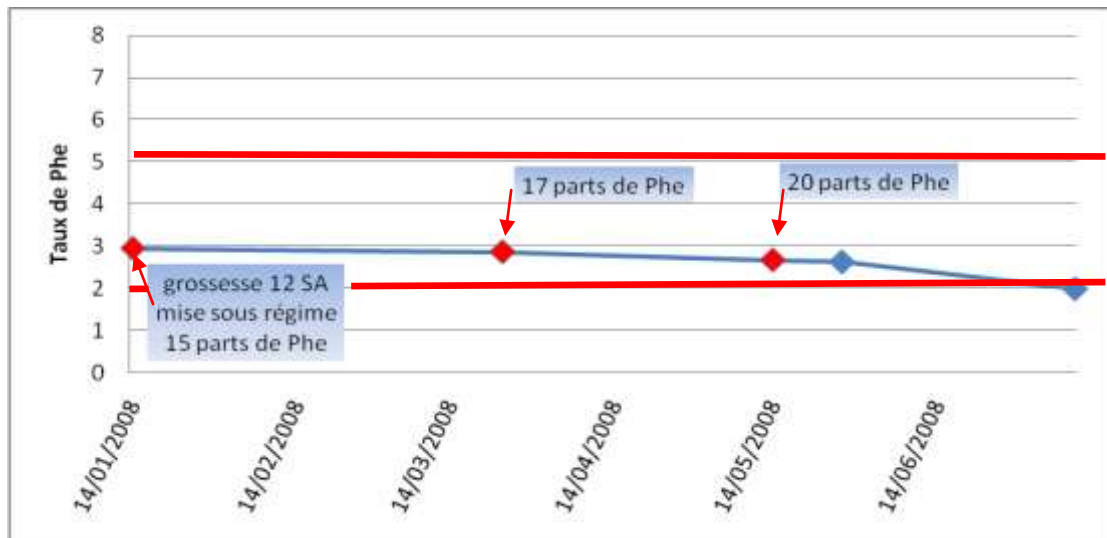


Figure 36 : Suivi des concentrations de Phe (mg/dl) et du régime pendant la grossesse

III.3 Conséquences neurocognitives

En théorie, pour tout enfant atteint de PCU, lorsque le régime est institué dès la naissance et qu'il est bien suivi durant l'enfance (maintien des concentrations de Phe comprises entre 2 et 5 mg/dl), son développement neurocognitif sera normal. Au contraire, si le régime est déséquilibré, des problèmes neurologiques peuvent apparaître, à titre de retard dans l'apprentissage du langage, de troubles du comportement (hyperactivité), de difficultés de concentration, de problèmes de mémorisation.

III.3.1 Cas de patients ayant développé des problèmes neurocognitifs

Les deux premiers patients sont suivis au CHU d'Angers, le dernier est suivi au CHU de Nantes.

- Cas n° 1

Ce premier cas illustre les dégâts liés à un déséquilibre alimentaire en Phe lorsque le dépistage est effectué trop tard et montre tout l'intérêt d'un diagnostic précoce. Il s'agit de l'enfant B.A. né le 08/11/1994. Cet enfant est né en Algérie, pays où le dépistage néonatal de la PCU n'existe pas et arrive en France en octobre 2000. Il présente alors un retard mental majeur avec une absence quasi-totale de langage, associé à des troubles du comportement sévères. Devant ce tableau clinique, est réalisé, entre autres, un dosage de Phe qui retrouve une concentration de Phe à 28,72 mg/dl, concentration très élevée pour un enfant de 6 ans. Comme pour les cas précédents les variations des concentrations de Phe au cours du temps sont illustrées dans la figure 37

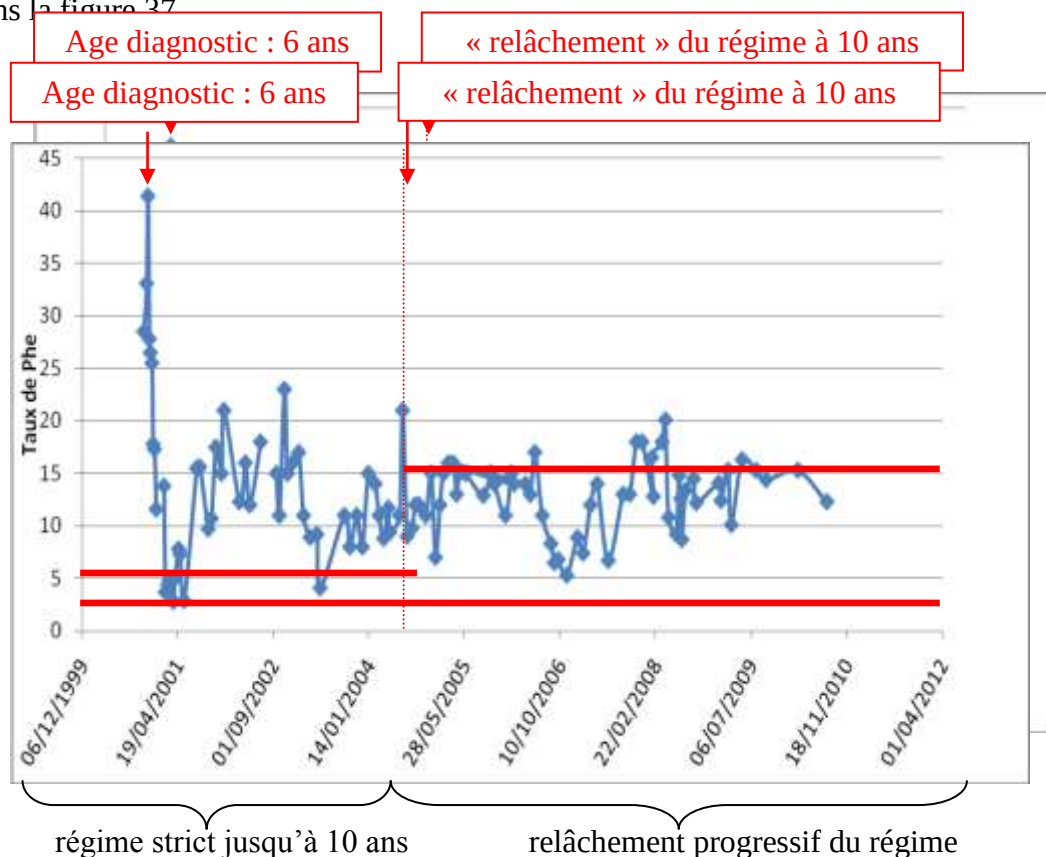


Figure 37 : Suivi d'un enfant diagnostiqué à l'âge de 6 ans

Le diagnostic de PCU est alors évoqué devant les troubles neurocognitifs que présente cet enfant, ainsi que devant la concentration de Phe retrouvée. La voie du BH4 est explorée et ne retrouve aucune anomalie, une recherche de mutation du gène de la PAH est aussi effectuée et retrouve 2 mutations. Dès novembre 2000, il est mis sous régime hypo-protidique avec prise de substituts d'acides aminés (Phenylade®). Il est alors noté une amélioration considérable des troubles du comportement qui persistent

néanmoins mais à un degré moindre. Malheureusement, n'étant pas habitué à un régime strict, il a du mal à l'accepter et mange des aliments interdits en cachette, ses concentrations de Phe étaient donc difficiles à équilibrées.

- *Cas n° 2*

Ce deuxième cas est celui d'un adolescent qui, bien que dépisté à la naissance, a eu un régime chaotique tout au long de l'enfance. Ce jeune adolescent, S.K. né le 18/02/1997, atteint de PCU typique, a mal accepté son régime et présente des concentrations de Phe déséquilibrées. Comme précédemment, la figure 38 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps.

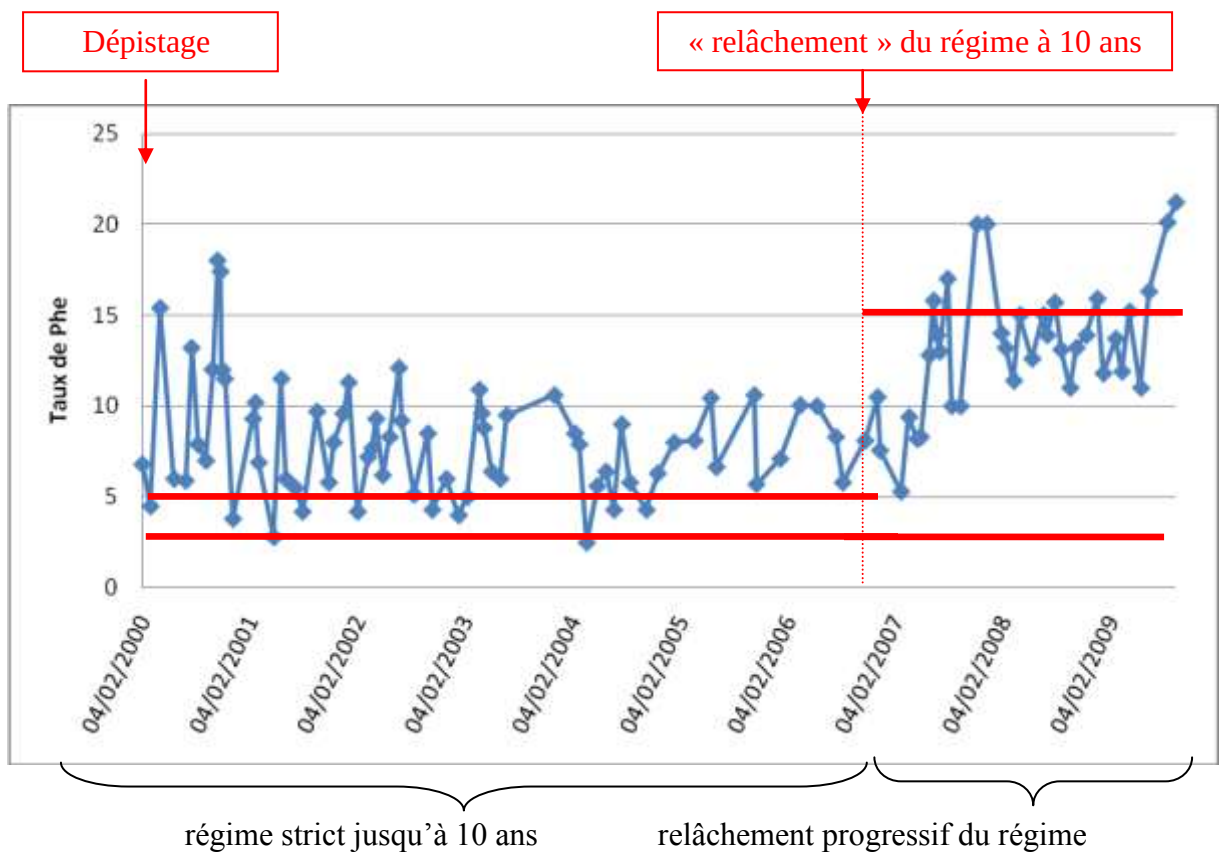


Figure 38 : Suivi d'un adolescent phénylcétonurique

En effet, les parents ont très mal vécu l'annonce de la maladie et n'exercent aucune autorité sur leur enfant, celui-ci à l'âge de 8 ans a une attitude très infantile et ne s'intègre pas avec les autres enfants. Il présente des problèmes au niveau de l'apprentissage scolaire avec un redoublement du CP, une opposition à l'école. Il est donc orienté en classe spécialisée et est suivi en parallèle au niveau psychologique. Il

a bénéficié d'une prise en charge orthophonique de l'âge de 7 à 11 ans compte tenu des difficultés au niveau de l'expression orale et des problèmes pour lire. En janvier 2009, il est orienté vers une neuropsychologue afin de faire le point sur ses troubles. Il ressort de cette consultation que cet enfant présente des grosses difficultés attentionnelles, exécutives et de mémoire de travail, probablement dues à la PCU, dans la mesure où ces effets indésirables sont fréquemment observés chez les enfants n'observant pas leur régime. Ce cas illustre les conséquences liées à une mauvaise observance du régime mais aussi toutes les difficultés liées à sa mise en place.

- Cas n° 3

Ce cas illustre les dégâts causés à l'âge adulte de la poursuite d'un régime trop strict et de l'absence de contrôle biologique. En effet, ce qui est préconisé est de relâcher progressivement le régime à partir de 10 ans et de l'arrêter à l'âge adulte, tout en maintenant une surveillance biologique régulière. Comme précédemment, la figure 39 montre les variations de ses concentrations de Phe (mg/dl) au cours du temps. Il s'agit de monsieur B.F., né le 02/11/1982, phénylcétonurique typique, ayant suivi un régime strict jusqu'à l'âge de 14 ans puis ayant été perdu de vue. A la fin de l'adolescence, les médecins lui ont conseillé de relâcher son régime, mais il n'en a pas tenu compte et a exclu de son alimentation toutes les sources de protéines (viande, poisson, œuf). S'installent alors une anorexie associée à des carences importantes. En décembre 2008, à l'âge de 28 ans, il est retrouvé inconscient chez lui, et est hospitalisé en réanimation d'où il sortira tétraparétique avec des séquelles neurologiques. Divers examens sont réalisés et seuls les troubles en relation avec la PCU sont ici abordés. Une IRM cérébrale montre des signes de leuco-encéphalopathie bilatérale avec une atteinte thalamique pouvant être liée à la phénylcétonurie. Un dosage de Phe est réalisé et retrouve une concentration très élevée à 31,8 mg/dl.

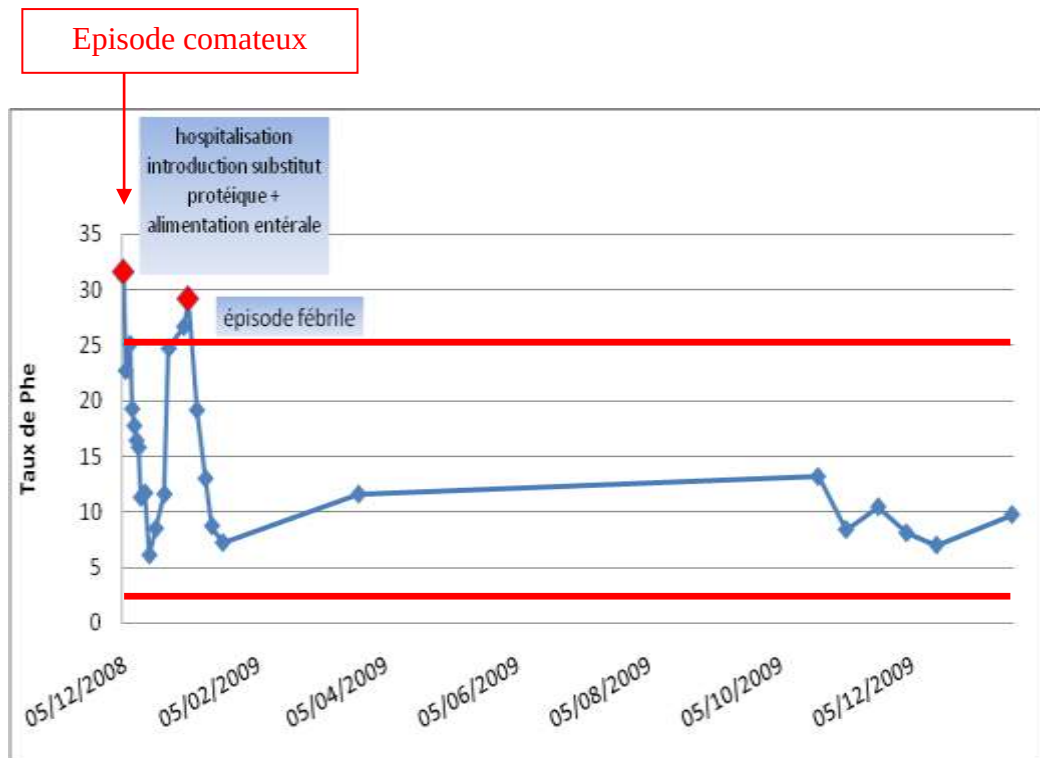


Figure 39 : Suivi des concentrations de Phe chez un adulte PCU

Une ponction lombaire pour dosage de neuro-transmetteurs retrouve un effondrement de l'acide homovanillique et de l'acide hydroxy-indol-acétique, avec, par ailleurs, un dosage de néoptérine élevé. Pour ce patient, une alimentation spécifique est alors mise en place (nutrition entérale standard et substituts protéiques sans Phe) afin d'obtenir des concentrations de Phe inférieures à 25 mg/dl (concentration recommandée chez l'adulte PCU). Il lui est aussi donné de la L-DOPA, des compléments vitaminiques et du fer. Les concentrations de Phe s'améliorent progressivement et un fois la gastrostomie retirée, il s'alimente à nouveau. A ce jour, il est suivi par l'assistance nutritionnelle du CHU, a repris une alimentation normale en quantité mais toujours pauvre en protéines. Il est sous substitut protéique et a aussi des apports glucido-lipidiques artificiels ainsi qu'une supplémentation vitaminique. Sur le plan cognitif, il souffre de troubles mnésiques, de troubles de l'attention, de troubles de la pragmatique du langage mais s'améliorent parallèlement à la reprise de l'alimentation. Il a aussi récupéré l'usage de ses membres supérieurs.

III.3.2 Comparaison des concentrations de Phe et des « écarts de régime » entre patients avec ou sans problèmes neurocognitifs

La littérature rapportant que l'apport alimentaire excessif en Phe était largement à l'origine des problèmes neurocognitifs des sujets PCU, il nous a semblé intéressant de regarder l'influence des concentrations de Phe et des écarts de concentrations par rapport aux objectifs du PNDS chez les sujets que nous avons étudiés.

Nous avons donc choisi des sujets PCU pour lesquels nous avons suffisamment de données clinico-biologiques. Nous les avons séparés en 2 groupes :

- les patients ayant un développement neurocognitif normal (groupe RAS)
- les patients présentant des troubles neurocognitifs (groupe PBS).

Notre étude a été réalisée sur une petite cohorte (n=12), nous avons exclu deux patients, un qui souffrait de dyslexie mais qui n'était pas liée à la PCU et un pour lequel nous ne disposions pas d'assez de renseignements cliniques.

Le groupe RAS compte 4 sujets. 3 de ces sujets sont âgés de plus de 10 ans et nous avons ainsi pu étudier pour ces 3 patients les 2 périodes (0- 10 ans et 10-18 ans).

Le groupe PBS comporte 6 sujets. 4 de ces sujets étant âgés de plus de 10 ans, il a été alors possible d'étudier pour ces 4 patients les 2 périodes (0-10 ans et 10-18 ans).

Les critères retenus dans le groupe PBS étaient les suivants :

- retard dans l'apprentissage du langage,
- troubles du comportement (hyperactivité),
- difficultés de concentration,
- problèmes de mémorisation.

- Comparaison concentration de Phe et problèmes neurocognitifs :

Pour chacun des sujets, nous avons déterminé les concentrations moyennes et médianes de Phe au cours des tranches d'âges suivantes : 0-10 ans et 10-18 ans (tranches d'âges pour lesquelles les objectifs thérapeutiques en Phe sont respectivement de 2 à 5 mg/dl et de 2 à 15 mg/dl). Nos résultats montrent que les concentrations médianes de Phe des sujets PBS étaient significativement plus élevées que celles des sujets RAS (Figure 40) dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans.

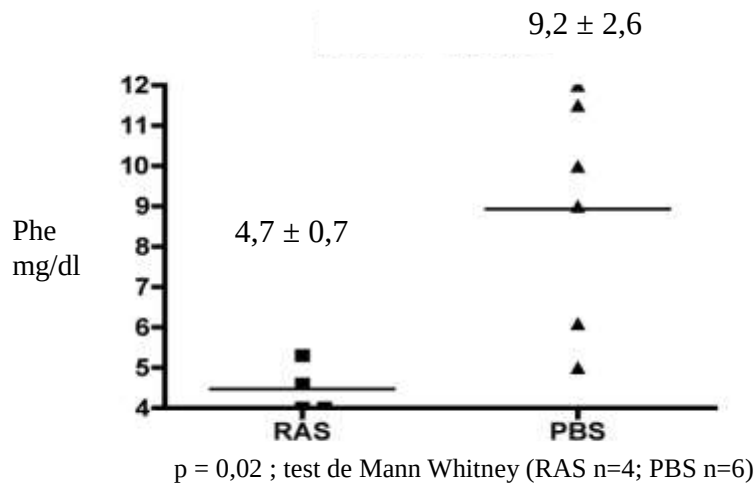


Figure 40 : Comparaison des médianes des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-10 ans)

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations médianes de Phe de ces 2 groupes dans la tranche d'âge de 10 à 18 ans (Figure 41)

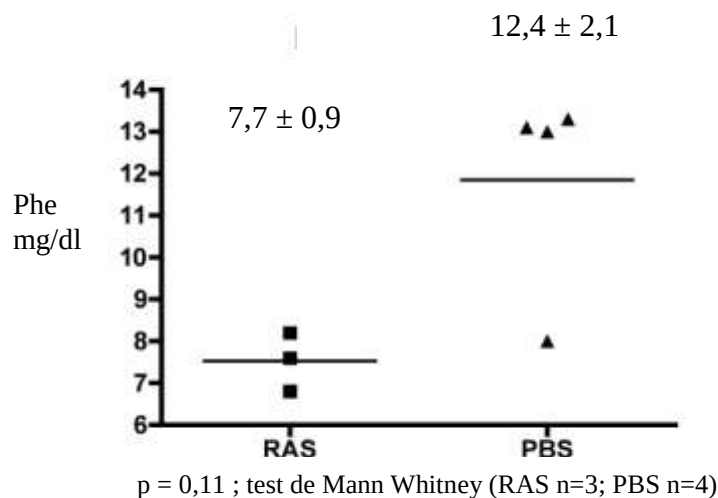


Figure 41 : Comparaison des médianes des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (10-18 ans)

- Comparaison « écart » par rapport aux concentrations de Phe recommandées et problèmes neurocognitifs :

De la même façon que précédemment, nous avons calculé, pour chacun des sujets le nombre de fois où la concentration en Phe s'écartait des objectifs thérapeutiques et l'avons rapporté au nombre de déterminations totales de la concentration sanguine de Phe. Nous avons ainsi

calculé pour chacun d'entre eux le pourcentage d'« écart » par rapport aux objectifs thérapeutiques.

Nous avons considéré comme « écarts dans le régime » des enfants :

- de 0 à 10 ans : toute concentration de Phe > 10 mg/dl
- puis de 10 à 18 ans: toute concentration de Phe > 16 mg/dl

Dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans, il ressort de cette analyse que les patients PBS ont eu significativement plus d'écarts par rapport aux concentrations préconisées de Phe que les sujets RAS, exempts de complications neurocognitives (Figure 42).

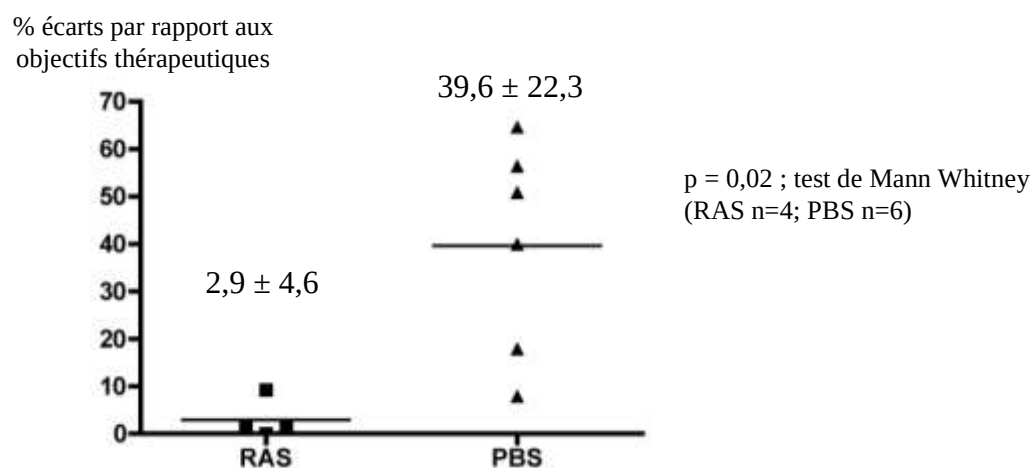


Figure 42 : Comparaison du pourcentage d'« écarts » par rapport aux objectifs des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-10 ans)

En revanche, cet écart n'était pas significativement différent dans la tranche d'âge de 10 à 18 ans (Figure 43).

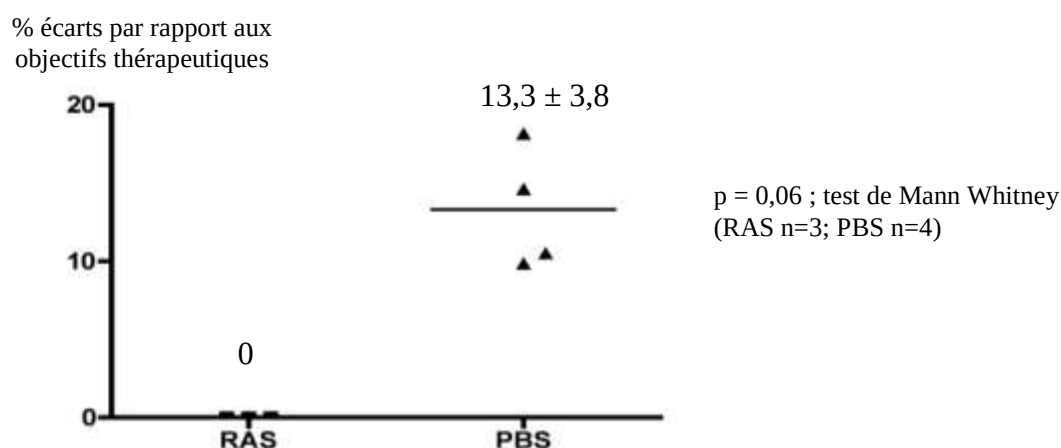


Figure 43 : Comparaison du pourcentage d'« écarts » par rapport aux objectifs des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (10-18 ans)

Ainsi, les patients PBS font plus « d'écarts » alimentaire que les patients RAS, leurs concentrations de Phe sont déséquilibrées et des problèmes neurocognitifs peuvent alors apparaître. Après 10 ans, les concentrations de Phe recommandées pouvant aller jusqu'à 15 mg/dl, les « écarts » au régime sont moins importants.

Enfin, nous avons étudié les « écarts » de concentration de Phe dans leur globalité c'est-à-dire aussi bien au-dessus de la fourchette recommandée (> 10 mg/dl entre 0 et 10 ans ; > 16 mg/dl entre 10 et 18 ans) qu'en-dessous ($< 1,5$ mg/dl pour tout âge) ainsi qu'en regroupant les patients dans une tranche d'âge (0 à 18 ans).

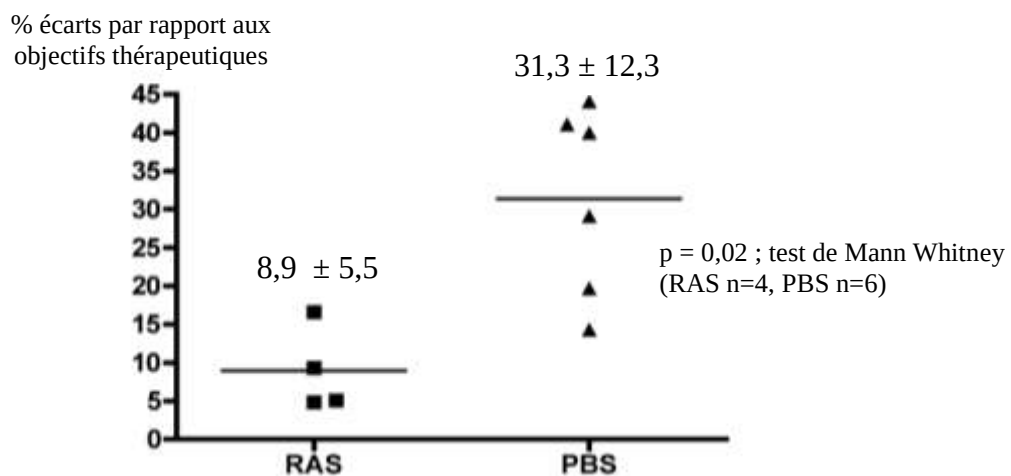


Figure 44 : Comparaison des pourcentages d'« écarts » totaux par rapport aux objectifs des concentrations de Phe groupe RAS vs groupe PBS (0-18 ans)

Cette figure 44 montre que les « écarts » sont significativement plus importants chez les patients PBS que chez les patients RAS et cela quel que soit l'âge. Il est probable que les patients qui auront bien suivi leur régime durant l'enfance auront plus tendance à bien le suivre après, alors que les personnes n'ayant pas bien suivi leur régime durant l'enfance auront plus de mal à le faire après.

DISCUSSION

La France a été l'un des pays précurseurs dans la mise en place du dépistage néonatal. En effet, dès 1978, l'AFDPHE a mis en place efficacement un programme de dépistage néonatal et coordonne aujourd'hui le dépistage de cinq pathologies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose. Depuis la fin des années 1980, des évolutions technologiques telle la MS/MS ont permis d'élargir considérablement le panel de maladies dépistables. Alors que les Etats-Unis, l'Australie et un certain nombre de pays européens utilisent la MS/MS pour dépister des nouvelles maladies métaboliques, la France reste en retard n'ayant pas encore intégré cette technologie à son dépistage néonatal. Un PNDS a donc été établi afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage aux EIM par la technique de MS/MS et prévoit la réalisation d'un plan en deux temps (PNDS extension du dépistage néonatal 2009). Le premier étant l'introduction sur des sites pilotes des deux EIM les plus fréquentes par MS/MS : le MCADD et la PCU.

La PCU constitue la première maladie dépistée de façon systématique en France. Nous avons donc au cours de ce travail voulu faire le bilan dans la littérature, et dans l'exemple nantais, du bénéfice apporté par ce dépistage néonatal systématique. Nous avons donc mené de façon rétrospective une étude sur le dépistage de la PCU à l'ANDEMEGEN et suivi le dossier d'une partie des patients dépistés.

Les données recueillies à l'ANDEMEGEN montrent sur les 10 années étudiées, une incidence de la maladie de 1/12 091 naissances. Ces données sont en accord avec les données en France métropolitaine, qui sont de 1/13 334 naissances (Bilan AFDPHE 2008). Le nombre de dosages « suspects » à J3 (0,03%) concorde lui aussi avec les données nationales qui sont de 0,04%. Enfin, la prévalence de chaque type de PCU est aussi cohérente avec les données nationales. En effet, alors que nous retrouvons 59% de PCU typique, 8% de PCU atypique et 33% d'HMP, en France, de 1978 à 2008, ont été dépistés 53% de PCU typique, 7% de PCU atypique et 40% d'HMP (Bilan AFDPHE 2008). Ces chiffres sont ainsi très proches de nos données nantaises. L'apport majeur du dépistage néonatal est de prévenir les problèmes neurocognitifs irréversibles qui surviennent irrémédiablement en l'absence de prise en charge

thérapeutique précoce (restriction alimentaire). Sur la période que nous avons étudiée, seul 1 enfant sur les 36 dépistés présente à ce jour des problèmes neurocognitifs, ce qui représente 2,8% des patients PCU. Avant la mise en place du dépistage néonatal, 100% des enfants qui naissaient atteints de PCU souffraient de retard mental, la PCU n'étant diagnostiquée qu'à l'apparition des signes cliniques.

Sur la période 2000 à 2009, la majorité des patients dépistés au CHU de Nantes (20 patients sur 36) étaient finalement suivis au CHU d'Angers. Les dossiers de patients que nous avons étudiés au CHU de Nantes étaient essentiellement des dossiers d'enfants de moins de 3 ans. Nous avons récupéré au CHU d'Angers les données clinico-biologiques sur les patients plus âgés anciennement dépistés à Nantes. Par ailleurs, pour augmenter notre cohorte de sujets souffrant de troubles neurocognitifs, nous avons inclu (1) des patients dépistés et suivis à Angers, (2) un patient dépisté à Nantes, mais en 1997 et suivi à Angers et (3) quatre patients dépistés ni à Angers ni à Nantes et suivi à Angers.

Le fait que beaucoup d'enfants aient été envoyés à Angers jusqu'en 2007, date de recrutement à Nantes d'un praticien hospitalier spécialiste des maladies métaboliques, témoigne de l'absence de spécialiste des maladies métaboliques jusqu'alors à Nantes. Les enfants étaient alors orientés vers Angers. Cet exemple montre à quel point il est nécessaire d'avoir des équipes spécialisées dans chaque CHU afin de pouvoir suivre au mieux les patients. De plus, s'il est admis que le régime doit être instauré le plus précocement possible, sa durée est controversée. Ce sont les mêmes équipes qui, à ce jour, suivent des patients de tout âge, passant du nouveau-né, à l'adolescent, à l'adulte (rarement) et à la femme enceinte. Le manque de spécialistes de ces maladies est en partie responsable de la perte de vue des patients alors qu'il a été montré qu'il était primordial que les patients soient suivis de manière régulière.

Après ces 40 années de recul, il est maintenant possible de revenir sur toutes ces périodes cruciales de la prise en charge.

L'enfance est véritablement la période où le contrôle du régime doit être fait le plus strictement possible, car c'est durant celle-ci que le cerveau se développe majoritairement et que les séquelles irréversibles se constituent si le régime n'est pas bien suivi. Il est ainsi admis par tous que le régime doit être maintenu strictement jusqu'à l'âge de 10 ans et que l'enfant doit être suivi régulièrement par les médecins et les diététiciens afin d'adapter au mieux l'alimentation (V. Abadie et al. 2005). L'exemple de l'enfant B.A. qui n'a pas été traité avant

l'âge de 6 ans est tout à fait révélateur des dégâts que peuvent causer la maladie durant cette période. De plus, comme l'a montré Smith (Smith et al. 1978), plus le régime est mis en place précocement, plus les enfants auront un développement intellectuel important (QI). D'autre part, l'instauration du régime dès la naissance permet à l'enfant de s'habituer aux produits de régime dès le plus jeune âge et de les accepter alors plus facilement.

Il a longtemps été admis que le simple fait de restreindre la prise alimentaire en Phe, en évitant l'apparition de troubles neurologiques, permettait aux patients de se développer normalement. En effet, comme l'illustre l'exemple de Melle B.E., décrit dans ce travail, il existe une excellente corrélation entre la prise alimentaire et la concentration sanguine de Phe. Néanmoins, d'autres facteurs, comme la survenue d'épisodes infectieux peuvent faire varier la concentration sanguine en Phe. Ainsi, il a été mis en évidence qu'indépendamment de la mise en place d'un régime, un contrôle insuffisant des concentrations sanguines en Phe pouvait entraîner une série de symptômes neurocognitifs tant chez les enfants, que chez les adolescents et les adultes. Ces symptômes comprennent chez l'enfant une baisse du QI, des difficultés de concentration et de mémorisation, des troubles comportementaux et chez les adolescents et les adultes une baisse de l'attention, une inhibition, un ralentissement moteur. Des problèmes psychiatriques et psychosociaux peuvent aussi apparaître à type de dépression, d'anxiété et de retrait social. Il faut cependant noter que même si le régime a été bien suivi durant l'enfance, il a été montré que le QI des patients PCU était moins élevé que celui des personnes saines (Koch et al. 1984). En effet, des élévations transitoires des concentrations sanguines en Phe, comme lors d'un épisode infectieux, si elles sont répétées, peuvent aussi affecter les performances neuropsychiques. Tous ces troubles se répercutent sur la vie scolaire des malades atteints de PCU qui éprouvent souvent plus de difficultés que les autres enfants. Comme nous l'avons vu dans un de nos exemples de patients, l'adolescent S.K, bien souvent, les enfants PCU intègrent des écoles spécialisées (Waisbren et al. 2007) (Rosa Gassió et al. 2005) (Arnold et al. 2004) (Moyle et al. 2007).

L'étude statistique que nous avons menée sur les problèmes neurocognitifs, bien que limitée par le faible nombre de sujets, vient renforcer les données de la littérature prouvant qu'il est impératif de suivre son régime de façon assidue jusqu'à l'âge de 10 ans pour éviter que n'apparaissent des troubles neurologiques. En effet, dans notre étude, les sujets PCU présentant des problèmes neurocognitifs, avaient tout au long de leur enfance (0 à 10 ans) des concentrations sanguines en Phe significativement supérieures à celles des sujets exempts de problèmes ($9,2 \text{ mg/dl} \pm 2,6$ versus $4,7 \text{ mg/dl} \pm 0,7$). Ces résultats doivent tout de même être

pondérés car d'une part, cette étude n'est pas exhaustive (elle n'a pris en compte les résultats que de 10 patients) et d'autre part, des facteurs autres que la PCU peuvent entraîner des problèmes neurologiques. Ainsi, un enfant parfaitement équilibré au point de vue régime pourra souffrir de dyslexie au même titre que tous les autres enfants normaux, c'est le cas de l'enfant que nous avons exclu de notre cohorte. Certes les patients souffrant de troubles neurocognitifs ont majoritairement un régime déséquilibré, mais ces troubles peuvent aussi avoir une autre origine, comme des problèmes familiaux.

A l'adolescence (à partir de l'âge de 10 ans) un relâchement progressif du régime est proposé. Le consensus national de 2005 (V. Abadie et al. 2005) recommande de maintenir des concentrations de Phe inférieures à 15 mg/dl jusqu'à l'âge de 15 ans. Pour les PCU atypiques, il est accepté des concentrations allant jusqu'à 20 mg/dl entre 15 et 18 ans alors que pour les PCU typiques les concentrations doivent rester inférieures à 15 mg/dl jusqu'à l'âge de 18 ans. Dans la pratique, ces valeurs recommandées sont diversement retranscrites. Ainsi, dans certains centres, comme à Angers, il est admis qu'à partir de 10 ans, le régime soit relâché et que les malades puissent augmenter leur concentration de Phe d'1 mg/dl par année (11 mg/dl à 11 ans, 12 mg/dl à 12 ans...) et cela jusqu'à une limite de 20-25 mg/dl une fois l'âge adulte atteint. Les exemples des deux malades âgés de plus de 10 ans (sujets B.A. et S.K.) le montrent bien, les concentrations en Phe acceptées sont plus importantes.

Chez les adultes, il n'y a pas assez de recul pour savoir si un traitement à vie est nécessaire. Le PNDS PCU mis en place en mars 2010 (PNDS Phénylcétonurie 2010) permettra de recueillir les données nécessaires pour cela. Si le régime a été correctement suivi pendant l'enfance, à l'âge adulte, il ne semble pas nécessaire de poursuivre le régime (V. Abadie et al. 2005). Si ce régime est tout de même maintenu, il faut veiller à ce que le patient continue à prendre ses substituts protéiques, lui apportant d'autres acides aminés que la Phe ainsi que des vitamines et des minéraux sous peine de voir apparaître des carences très importantes potentiellement délétères. En effet, chez le malade phénylcétonurique, un acide aminé comme la tyrosine devient un acide aminé essentiel. S'il n'est pas amené par l'alimentation, sa carence peut mener à des troubles neurologiques très sévères, la tyrosine étant le précurseur de nombreux neurotransmetteurs (W B Hanley et al. 2000). Le cas du patient adulte, monsieur B.F., que nous avons vu précédemment en est un véritable exemple. Le régime très hypoprotidique qu'il a suivi aurait conduit à un hyper-catabolisme protéique entraînant une hyperphénylalaninémie endogène chronique. Dès lors se serait installée une compétition entre la Phe et les autres acides aminés larges neutres (notamment tryptophane)

vis-à-vis de leur transporteurs intra-cellulaires. Par ailleurs, le déficit en Phe entraîne un déficit en tyrosine. Il en résulte alors un déficit global des acides aminés précurseurs des neurotransmetteurs (dopamine et sérotonine). Si, au contraire, le patient phénylcétonurique arrête le régime, il faudra de toute façon veiller à ce que son alimentation lui apporte tout ce dont il a besoin et maintenir au moins un suivi clinique et biologique annuel (R Gassió et al. 2003).

Un cas particulier est celui de la femme enceinte. En effet, chez celle-ci, il est essentiel de maintenir une surveillance stricte des concentrations de Phe tout au long de la grossesse ainsi qu'en période pré-conceptionnelle afin d'éviter l'embryofoetopathie phénylcétonurique. De nos jours, toutes les jeunes filles PCU ou HMP sont informées dès le début de l'adolescence de la nécessité d'être encadrées en cas de désir de grossesse. Elles devront maintenir des concentrations de Phe inférieures à 5 mg/dl essentiellement durant le premier trimestre tout en essayant d'avoir des concentrations les plus stables possibles même si elles sont situées en dessous de la valeur seuil. A partir de 16 semaines d'aménorrhée, il faudra augmenter l'apport en Phe pour les besoins de l'anabolisme fœto-maternel (Teissier et de Parscau 2008) (Lenke 1987). La jeune femme, Mme D.J, que nous avons suivie se rappelait qu'il fallait avoir des concentrations de Phe basses pendant la grossesse, elle a ainsi débuté d'elle-même un régime bien qu'un peu tardivement. Elle a dû, au cours de la grossesse, augmenter son nombre de parts afin de permettre au bébé de se développer.

Il faut cependant noter que même si la prise en charge diététique est efficace, celle-ci a des limites car (Simon et al. 2008):

- il est difficile d'adhérer à un régime alimentaire strict et contraignant à vie : l'observance des patients diminue avec l'âge, limitant l'efficacité de la prise en charge au long cours (Walter et al. 2002),
- l'impact du régime sur la qualité de vie des patients est important : la gestion du régime alimentaire peut altérer la qualité de vie des patients et de leur entourage (Santos et al. 2006). Ainsi les parents de l'adolescent S.K, décrit dans ce travail, n'ont jamais accepté la maladie de leur enfant et le surprotègent, le rendant ainsi très difficilement socialisable. Les enfants atteints de problèmes neurocognitifs, ont majoritairement un contexte familial difficile, les parents n'acceptant pas la maladie comme pour l'adolescent S.K ou ne comprenant pas l'importance du régime.

- ce régime est difficile à suivre et à accepter, les effets de la maladie n'étant pas visibles instantanément. Les effets délétères dans la PCU ne se feront voir que progressivement et seulement si les concentrations de Phe sont trop élevées de manière prolongée. Un déséquilibre d'un jour n'entraînera pas des séquelles irréversibles, mais certains patients pourront tout de même ressentir une diminution de leur performance intellectuelle,
- un tel régime peut engendrer des carences nutritionnelles sévères et aboutir à des troubles très graves comme il est le cas pour l'adulte que nous avons suivi.
-

Pour ces diverses raisons, aujourd'hui, d'autres alternatives thérapeutiques sont explorées afin d'améliorer la prise en charge des patients :

- Le traitement par BH4 (Kuvan®) en est un exemple, il permet aux patients qui y sont sensibles d'alléger le régime. En effet, il stimule l'activité résiduelle de la PAH, réduisant ainsi les concentrations sanguines en Phe. La tolérance à la Phe semble être augmentée, ce qui pourrait permettre aux patients d'avoir une alimentation plus naturelle et de diminuer la prise de compléments. Mais y sont sensibles essentiellement les patients atteints d'HMP et de formes modérées de PCU (Muntau et al. 2002). Notre patient PCU typique, l'enfant C.L. que nous avons décrit précédemment, en est un parfait exemple, grâce au Kuvan®, il peut maintenant avoir une alimentation normale.
- Une autre alternative est l'utilisation d'une enzyme recombinante : la phénylalanine ammonia-lyase, enzyme, qui va métaboliser la Phe en acide trans-cinnamique non toxique et en ion ammonium, permettant ainsi de diminuer les concentrations de Phe. Des études ont été menées chez la souris et sont prometteuses, chez l'homme ces études sont encore en cours. Le malade devrait tout de même continuer à prendre des substituts protéiques pour couvrir ses besoins en acides aminés. Cette thérapie pourrait être utilisée chez les patients non répondeurs au BH4 (Francjan J van Spronsen et Enns 2010).
- L'utilisation de compléments en gros acides aminés neutres (large neutral amino acid : LNAA) pourrait être efficace dans le traitement de la PCU. En effet ces LNAA utilisent le même transporteur que la Phe pour passer la barrière hémato-encéphalique. S'ils sont donnés en quantité importante, ils vont permettre de diminuer la concentration de Phe intra-cérébrale. A ce jour, leur utilisation dans le traitement de la PCU n'est pas validée. Leur utilisation est également contraignante car les patients devraient prendre, au moment des repas, jusqu'à 30 comprimés par jour en fonction de leur poids corporel (Williams et al. 2008).

- Une autre possibilité serait d'utiliser la thérapie génique, c'est-à-dire d'introduire le gène de la PAH dans un vecteur viral recombinant afin de disposer d'une enzyme active. Des études prometteuses sur l'utilisation d'un vecteur viral adéno-associé ont été menées chez la souris mais aucune étude n'a encore été menée chez l'homme (Harding 2008).

Bien qu'à ce jour seul le traitement par Kuvan® ait été introduit et qu'il soit nécessaire d'approfondir les recherches avant de les utiliser, ces nouvelles thérapeutiques sont très prometteuses.

CONCLUSION

Cinq pathologies sont à ce jour dépistées à la naissance en France. Il est maintenant possible de dépister plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme grâce à la spectrométrie de masse. Face à ces évolutions technologiques, la France a décidé de rédiger un PNDS pour examiner la pertinence de l'extension de son dépistage néonatal. Il permettra de définir comment une telle technique peut être introduite dans le schéma français de dépistage ainsi que d'établir les moyens de prise en charge des patients et cela au vu des résultats d'une étude qui aura été menée sur le dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne et de la phénylcétonurie et par MS/MS.

La phénylcétonurie est aujourd'hui une pathologie dont la prise en charge précoce, grâce au dépistage néonatal, permet d'obtenir de bons résultats thérapeutiques, évitant ainsi l'apparition d'atteintes cérébrales sévères. L'étude des dossiers a permis de confirmer les données de la littérature en mettant en évidence l'importance du régime strict jusqu'à l'âge de 10 ans afin d'éviter que n'apparaissent des troubles neurocognitifs. Un relâchement progressif du régime est possible durant l'adolescence mais la poursuite du régime à l'âge adulte est controversée, excepté chez la femme enceinte pour laquelle il existe un bénéfice clair à maintenir des concentrations de Phe inférieures à 5 mg/dl afin d'éviter l'apparition d'une embryopathie phénylcétonurique.

L'analyse des résultats de l'ANDEMEGEN de 2000 à 2009 a confirmé l'efficacité de ce dépistage puisque 36 cas de phénylcétonurie ont été diagnostiqués avant l'apparition des signes cliniques. Parmi ces patients, seul 1 (2,8%) a développé des troubles neurocognitifs.

Sur le même modèle que celui de la phénylcétonurie, il apparaît donc primordial d'étendre (comme le préconise le PNDS) le dépistage néonatal à d'autres maladies tel le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, pour lequel une prise en charge précoce apporte un réel bénéfice au patient.

ANNEXES

- **Réalisation du prélèvement à J3**



- **Fiche de déclaration AFDPHE**

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant HYPERPHENYLALANINEMIE (Fiche d'identification pour tout bébé ayant un taux $\geq$ au seuil de 3 mg/100 ml)			
REGION :		N° ARDPHE	
IDENTIFICATION			
NOM :		Prénom :	
Date de naissance :		Sexe :	
Naissance : Terme :	Poids :	Taille : cm	PC : cm
DEPISTAGE			
Date du prélèvement :		Technique : Fluo ☐ Enzymo ☐	
N° de Prélèvement :			
Résultat :		TSH : mg/dl de sang Retest en double : et	
CONFIRMATION			
Date : jour mois année		Age : jours	
		Poids : g	
		Taille : cm	
Résultats :		PC : cm	
- Phénylalaninémie : - de base : mg Phé/100 ml de sang , préciser l'alimentation : lait maternel ☐ autre lait ☐ : Quantité : ml/j - avec charge en Phé (500 mg/j pendant 5 j) : Oui ☐ Non ☐ mg Phé/100 ml à J 5 - Bioprotéines : Oui ☐ Non ☐			
CONCLUSION :			
(diagnostic suspecté)			
PCU classique		☐	
atypique		☐	
Hyperphé modérée permanente		☐	
Déficit en cofacteur		☐	
PRISE EN CHARGE			
Traitement : Date de mise en route		Substitut utilisé (préciser) :	
		Allaitement maternel : Oui ☐ Non ☐	
Equilibre recherché : à mgPhé/100 ml de sang			
Médecin assurant le traitement et suivi : Nom :			
Adresse :			
Fiche remplie le : jour mois année par le Dr			
adressée à l'Association Régionale le			
Fiche à retourner à l'Association Régionale dans les meilleurs délais L'utilisation des fiches de classement à des fins scientifiques ne pourra être faite qu'avec l'autorisation des Associations Régionales.			

BIBLIOGRAPHIE

AFDPHE, <http://www.afdphe.asso.fr>. Consulté le 01/02/2010

AFDPHE Bilan 2008 http://.orpha.net/actor/Orphanews/2009/doc/bilan_dactivite_afdphe.pdf,
Consulté le 01/02/2010

AFDPHE, 1995. "[Blood sampling on paper for neonatal screening. Guidelines for sampling, treatment and preservation of samples. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)--Comité d'éthique]." *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 2:3-7.

Abadie, V, E Depondt, J L Bresson, et M Vidailhet. 2001. "[Dietary recommendations for pregnant women affected with phenylketonuria]." *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 8:397-406.

Abadie, V. et al. 2005. "Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie." *Archives de Pédiatrie* 12:594-601.

Annenkov, G A. 1984. "[Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: clinico-genetic classification of 14 forms]." *Zhurnal Nevropatologii I Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova (Moscow, Russia: 1952)* 84:351-356.

Ardaillou, R., et J.-Y. Le Gall. 2007. "Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35:367-374.

Arnold, G L, C J Vladutiu, C C Orlowski, E M Blakely, et J DeLuca. 2004. "Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27:137-143.

B. Le Marec. 2010. "Les erreurs innées du métabolisme." <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/erreurs-metabolisme.htm> (Accédé Mars 18, 2010).

Bardakjian, J. et al. 2000. "Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine." *Archives de Pédiatrie* 7:1261-1263.

Blau, Nenad, et Heidi Erlandsen. 2004. "The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency." *Molecular Genetics and Metabolism* 82:101-111.

Bodamer, O A, G F Hoffmann, et M Lindner. 2007. "Expanded newborn screening in Europe 2007." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30:439-444.

- Bolhuis, P A, et G C M L Page-Christiaens. 2005. "[The advisory report 'Neonatal screening' from the Health Council of The Netherlands]." *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 149:2857-2860.
- Briard, M L. 1983. "[Neonatal screening of phenylketonuria in France. Statistical data]." *Archives Françaises De Pédiatrie* 40 Suppl 1:215-217.
- Briard, M. L. 2003. "Le dépistage néonatal: définition et critères." *Archives de Pédiatrie* 10:s19-s21.
- Burgard, P. 2000. "Development of intelligence in early treated phenylketonuria." *European Journal of Pediatrics* 159 Suppl 2:S74-79.
- Burgard, P, F Rey, A Rupp, V Abadie, et J Rey. 1997. "Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study." *Pediatric Research* 41:368-374.
- Chabrol, B, et A Cano. 2006. "[Metabolic diseases. Inherited metabolic diseases: importance of diagnosis]." *Annales De Biologie Clinique* 64:581-582.
- Chace, Donald H., et Theodore A. Kalas. 2005. "A biochemical perspective on the use of tandem mass spectrometry for newborn screening and clinical testing." *Clinical Biochemistry* 38:296-309.
- Chang, P N, R M Gray, et L L O'Brien. 2000. "Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria." *European Journal of Pediatrics* 159 Suppl 2:S96-99.
- Cheillan, D, S Cognat, C Vianey-Saban, I Maire, et C Dorche. 2004. "[Application of tandem mass spectrometry to neonatal screening of inherited metabolic diseases: focus on present developments]." *Annales De Biologie Clinique* 62:269-277.
- Clague, Alan, et Andrew Thomas. 2002. "Neonatal biochemical screening for disease." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 315:99-110.
- Depondt, E, H Ogier, A Munnich, et J M Saudubray. 1983. "[Phenylalanine-restricted diet. The portion-by-weight system]." *Archives Françaises De Pédiatrie* 40 Suppl 1:251-256.
- Dezateux, Carol. 1998. "Evaluating newborn screening programmes based on dried blood spots: future challenges." *Br Med Bull* 54:877-890.
- Dhondt, J L, et J P Farriaux. 1999. "Timely neonatal screening." *Journal of Medical Screening* 6:112-113.
- Dhondt, J L, et J P Farriaux. 2000. "[The wonderful history of neonatal screening]." *Annales De Biologie Clinique* 58:267-276.
- Dhondt, J L, et J M Hayte. 2002. "[Screening of tetrahydrobiopterin deficiency among

- hyperphenylalaninemic patients].” *Annales De Biologie Clinique* 60:165-171.
- Dhondt, J. L., J. P. Farriaux, M. L. Briard, R. Boschetti, et J. Frézal. “Neonatal screening in France.” *Screening* 2:77-85.
- Dhondt, J. -L. 1991. “Strategy for the screening of tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninaemic patients: 15-Years experience.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 14:117-127.
- Durand-Zaleski, I, et S Bastuji-Garin. 2000. “[Evaluation of diagnostic or screening procedures. Validity of tests, sensitivity, specificity, predictive values. Definition and indications for mass screening].” *La Revue Du Praticien* 50:1155-1158.
- Dyer, C A et al. 1996. “Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria.” *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55:795-814.
- Embury, Jennifer E. et al. 2007. “PKU is a reversible neurodegenerative process within the nigrostriatum that begins as early as 4 weeks of age in Pahenu2 mice.” *Brain research* 1127:136-150.
- Farriaux, J. P. 2002. “Le défi organisationnel.” *Archives de Pédiatrie* 9:159-162.
- Farriaux, J. -P. et al. 2003. “Le réseau regional de dépistage néonatal et de prise en charge des malades dépistés.” *Archives de Pédiatrie* 10:s24-s27.
- Feillet, F. 2008. “Place du BH4 dans la prise en charge de la phénylcétonurie.” *Archives de Pédiatrie* 15:606-607.
- Feillet, François. 2006. “Phénylcétonurie.” *La Presse Médicale* 35:502-508.
- Frézal, J, et J P Farriaux. 1992. “[Phenylketonuria yesterday and today. Evaluation of the work of systematic neonatal screening].” *La Revue Du Praticien* 42:2316-2326.
- Garnotel, Roselyne, et Stéphane Jaisson. 2006. “Dépistages des maladies métaboliques en pédiatrie.” *Bio Tribune Magazine* 18:36-39.
- Gassiό, R et al. 2003. “Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet?.” *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 92:1474-1478.
- Gassiό, Rosa et al. 2005. “School performance in early and continuously treated phenylketonuria.” *Pediatric Neurology* 33:267-271.
- Godard, Béatrice, Leo ten Kate, Gerry Evers-Kiebooms, et Ségolène Aymé. 2003. “Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies.” *European Journal of Human Genetics: EJHG* 11 Suppl 2:S49-87.
- Gramer, G, P Burgard, S F Garbade, et M Lindner. 2007. “Effects and clinical significance of tetrahydrobiopterin supplementation in phenylalanine hydroxylase-deficient

- hyperphenylalaninaemia.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30:556-562.
- Guthrie, R, et A Susi. 1963. “A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn screening.” *Pediatrics* 32:338-343.
- Hanley, W B et al. 2000. ““Hypotyrosinemia” in phenylketonuria.” *Molecular Genetics and Metabolism* 69:286-294.
- Harding, Co. 2008. “Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria.” *Clinical Genetics* 74:97-104.
- Hoeksma, Marieke et al. 2009. “Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis.” *Molecular Genetics and Metabolism* 96:177-182.
- Hoflack, M. et al. 2010. “Coma du nourrisson aux urgences : 2 cas de déficit en MCAD.” *Archives de Pédiatrie* 17:1074-1077.
- Howell, R Rodney, et Gilian Engelson. 2007. “Structures for clinical follow-up: newborn screening.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30:600-605.
- Huttenlocher, P R, et A S Dabholkar. 1997. “Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex.” *The Journal of Comparative Neurology* 387:167-178.
- Kenner, Carole, et Maribeth Moran. 2005. “Newborn screening and genetic testing.” *Journal of Midwifery & Women's Health* 50:219-226.
- Koch, R, C Azen, E G Friedman, et M L Williamson. 1984. “Paired comparisons between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 7:86-90.
- Larsson, A. 2001. “Neonatal screening for metabolic, endocrine, infectious, and genetic disorders. Current and future directions.” *Clinics in Perinatology* 28:449-461.
- Lashley, Felissa R. 2002. “Newborn screening: New opportunities and new challenges.” *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2:228-242.
- Lenke, R R. 1987. “Maternal phenylketonuria and hyperphenylalanemia: a problem born of success.” *Journal of Pediatric & Perinatal Nutrition* 1:67-74.
- Leonard, J V, et C Dezateux. 2009. “Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency.” *Archives of Disease in Childhood* 94:235-238.
- Levy, Harvey, Barbara Burton, Stephen Cederbaum, et Charles Scriver. 2007. “Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment.” *Molecular Genetics and Metabolism* 92:287-291.

- Levy, Harvey L et al. 2007. "Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study." *Lancet* 370:504-510.
- Little, C. 2008. "Newborn Screening." *Newborn and Infant Nursing Reviews* 8:3-9.
- MacDonald, Anita, et Diane Asplin. 2006. "Phenylketonuria: practical dietary management." *The Journal of Family Health Care* 16:83-85.
- Maurin, J. -L. 2003. "Le dépistage au quotidien en maternité." *Archives de Pédiatrie* 10:s21-s23.
- Moyle, J J, A M Fox, M Arthur, M Bynevelt, et J R Burnett. 2007. "Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU." *Neuropsychology Review* 17:91-101.
- Muntau, Ania C et al. 2002. "Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria." *The New England Journal of Medicine* 347:2122-2132.
- Naylor, E W, et D H Chace. 1999. "Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism." *Journal of Child Neurology* 14 Suppl 1:S4-8.
- Ogier, H, E Depondt, A Munnich, et J M Saudubray. 1983. "[Phenylalanine-restricted diet: the substitutes]." *Archives Françaises De Pédiatrie* 40 Suppl 1:247-250.
- Peyne, Émilie, Martine Meyer, et Marie-Paule Vasson. 2006. "Prise en charge nutritionnelle du jeune patient phénylcétonurique." *Nutrition Clinique et Métabolisme* 20:26-40.
- Pietz, J et al. 1998. "Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria." *European Journal of Pediatrics* 157:824-830.
- Pietz, J et al. 1997. "Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria." *Pediatrics* 99:345-350.
- PNDS « Evaluation à priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France », 2009 , <http://www.has-sante.fr>. Consulté le 01/02/2010.
- PNDS Phénylcétonurie, 2010, <http://www.has-sante.fr>. Consulté le 01/02/2010.
- Pollitt, R J. 2007. "Introducing new screens: why are we all doing different things?." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30:423-429.
- Pollitt, R J. 2009. "Newborn blood spot screening: new opportunities, old problems." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 32:395-399.

- Pollitt, R J. 2006. "International perspectives on newborn screening." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29:390-396.
- Pollitt, R J et al. 1997. "Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 1:i-iv, 1-202.
- Rashed, Mohamed S. 2001. "Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases." *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 758:27-48.
- Rashed, Mohamed S., Zuhair Rahbeeni, et Pinar T. Ozand. 1999. "Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening." *Seminars in Perinatology* 23:183-193.
- Ricquier, Daniel. 2005. "Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique." *M/S : médecine sciences* 21:512-516.
- Santos, Luciana Lara dos, Myrian de Castro Magalhães, José Nélío Januário, Marcos José Burle de Aguiar, et Maria Raquel Santos Carvalho. 2006. "The time has come: a new scene for PKU treatment." *Genetics and Molecular Research: GMR* 5:33-44.
- Schoen, Edgar J., John C. Baker, Christopher J. Colby, et Trinh T. To. 2002. "Cost-Benefit Analysis of Universal Tandem Mass Spectrometry for Newborn Screening." *Pediatrics* 110:781-786.
- Schulze, Andreas et al. 2003. "Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications." *Pediatrics* 111:1399-1406.
- Sharrard, Mark, et Rodney Pollitt. 2007. "Metabolic screening in children: newborn screening for metabolic diseases past, present and future." *Paediatrics and Child Health* 17:273-278.
- Shigematsu, Yosuke et al. 2002. "Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan." *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 776:39-48.
- Simon, Eva et al. 2008. "Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU)." *Health and Quality of Life Outcomes* 6:25.
- Smith, I et al. 1978. "Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria." *British Medical Journal* 2:723-726.
- van Spronsen, F., Marieke Hoeksma, et Dirk-Jan Reijngoud. 2009. "Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause?." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 32:46-51.
- van Spronsen, Francjan J, et Gregory M Enns. 2010. "Future treatment strategies in

- phenylketonuria.” *Molecular Genetics and Metabolism* 99 Suppl 1:S90-95.
- Stewart, Fiona. 2006. “Ethics of newborn screening.” *Current Paediatrics* 16:216-220.
- Teissier, R., et L. de Parscau. 2008. “Les enfants de mère phénylcétonurique : le défi de la deuxième génération.” *Archives de Pédiatrie* 15:766-768.
- Van Hove, J L et al. 1993. “Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood..” *American Journal of Human Genetics* 52:958-966.
- Waisbren, Susan E et al. 2007. “Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis.” *Molecular Genetics and Metabolism* 92:63-70.
- Waisbren, Susan E. et al. 2003. “Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress.” *JAMA* 290:2564-2572.
- Walter, J H et al. 2002. “How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?.” *Lancet* 360:55-57.
- Widaman, Keith F. 2009. “Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior.” *Current directions in psychological science : a journal of the American Psychological Society* 18:48.
- Wieser, Bernhard. 2010. “Public accountability of newborn screening: Collective knowing and deciding.” *Social Science & Medicine* 70:926-933.
- Wilcken, B. 2008. “The consequences of extended newborn screening programmes: Do we know who needs treatment?.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31:173-177.
- Wilcken, Bridget. 2010. “Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis.” *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/20049534> (Accédé Juin 8, 2010).
- Wilcken, Bridget et al. 2009. “Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years.” *Pediatrics* 124:e241-248.
- Wilcken, Bridget, Veronica Wiley, Judith Hammond, et Kevin Carpenter. 2003. “Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry.” *N Engl J Med* 348:2304-2312.
- Williams, Robin A, Cyril DS Mamotte, et John R Burnett. 2008. “Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism.” *The Clinical Biochemist Reviews* 29:31-41.
- Wilson, J M, et Y G Jungner. 1968. “[Principles and practice of mass screening for disease].” *Boletín De La Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau* 65:281-393.

- Zurflüh, Marcel R. et al. 2005. "Screening for tetrahydrobiopterin deficiencies using dried blood spots on filter paper." *Molecular Genetics and Metabolism* 86:96-103.
- Zytkovicz, T H et al. 2001. "Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program." *Clinical Chemistry* 47:1945-1955.

Nom – Prénoms : Tariel Sophie Jacqueline Marie

Titre du mémoire-thèse : Dépistage néonatal des maladies métaboliques. Projet d'extension et bilan de la prise en charge de la phénylcétonurie au CHU de Nantes : analyse rétrospective sur 10 années.

Résumé du mémoire-thèse :

La phénylcétonurie, est une maladie métabolique grave, engendrant des retards mentaux sévères et irréversibles si elle n'est pas prise en charge précocement. Elle fait partie des cinq maladies qui sont dépistées en France à ce jour. Depuis la fin des années 1990, l'application de la spectrométrie de masse au dépistage néonatal permet de dépister plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. En France, cette technique n'est pas utilisée. Des groupes de travail se sont néanmoins constitués et ont permis d'aboutir à l'élaboration d'un PNDS. Deux maladies ont ainsi été retenues pour la mise en place du projet : le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne et la phénylcétonurie.

Ce travail décrit la situation actuelle du dépistage néonatal en Europe, aux Etats-Unis et en Australie et les perspectives à venir en termes d'extension dans notre pays ainsi que les caractéristiques de la phénylcétonurie. Un travail rétrospectif sur 10 années a été mené. Durant cette période 322 226 nouveau-nés ont été dépistés au CHU de Nantes, parmi eux 36 étaient atteints de phénylcétonurie. L'étude des dossiers de ces patients a permis de confirmer les données de la littérature et de mettre en évidence l'intérêt d'un régime strict jusqu'à l'âge de 10 ans et d'un suivi médical à vie, Sur le même modèle que celui de la phénylcétonurie, il apparaît donc primordial d'étendre (comme le préconise le PNDS) le dépistage néonatal à d'autres maladies tel le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, pour lequel une prise en charge précoce apporte un réel bénéfice au patient.

MOTS CLES : DEPISTAGE NEONATAL – PHENYLCETONURIE – REGIME – PROBLEMES NEUROCOGNITIFS

JURY : Monsieur Jean-Marie BARD, PU-PH de Biochimie, UFR Pharmacie de Nantes

Madame Kalyane BACH-NGOHOU, MCU-PH de Biochimie, UFR Médecine de Nantes

Monsieur Marc DENIS, PU-PH de Biochimie, UFR Médecine de Nantes

Madame Sophie MIRALLIE-NUSSBAUMER, PH Laboratoire de Biologie du Développement et de la Reproduction, CHU de Nantes

Madame Alice KUSTER, PH Réanimation néonatale, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 20 rue des Aulnes, 35400 Saint Malo