



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 240

LA PHENYLCETONURIE : ETIOPATHOGENIES ET COMPLICATIONS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : //2021

PAR

Monsieur Karam RASSINE

Née le 24 Juillet 1993 à Salé

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Phénylcétonurie; Phénylalanine; PAH; Complications neuropsychiatriques

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la EMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef

Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de EMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nezha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmajid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssen
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdessalam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FM Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
CHEFCHAOUNI Al Montacer
Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Touhami
Pr. BEZZA Ahmed*
Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamad
Pr. ETTAIR Said

International (Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omaer

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Pr. CHARIF
Chirurgie Générale Pr. ECHARRAB El
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Pr.
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ.](#)

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MIKDAME Mohammed*

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAAH Farid

Pr. SEFIANI Yassir

TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*

Pr. AMRI Rachida

Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*

Pr. BELMEJDOUB Ghizlane*

Pr. BENZEKRI Laila

Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Pr. BERNOUSSI Zakia

Pr. CHOHO Abdelkrim*

Pr. CHKIRATE Bouchra

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. SIAH Samir*

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariem

Mohammed Anas

Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire PériphériquePr.

Pédiatrie

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique Pr. FILALI ADIB

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Pédiatrie

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique Pr. BENBOUZID

Oto-Rhino-LaryngologiePr. BENKIRANE

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najiya

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Hôpital Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tarik
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

Pr. TELLAL Saida*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhoussaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Noureddine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadiya

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yassine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Biochimie

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammad*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufiq
 Pr. MESSAOUDI Nezhah*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil*

Pr. BENCHEBBA Driss*

Pr. DRISSI Mohamed*

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane*

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Amina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almehti

Pr. BELAYACHI Jihane

Zakaria Houssain

Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENSGHIR Mustapha*

Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali*

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali Anesthésie Réanimation Pr. ECH-CHERIF

EL KETTANI Najoua

Pr. ELFATEMI NIZARE

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid*

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pr. ERRGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pr. IMANE Zineb

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale Pr. BELKHADIR

Anesthésie-Réanimation Pr. BENCHEKROUN

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation Pr. ECH-CHERIF

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiae
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine InternePr. MEDDAH Bouchra
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- OrthopédiePr. BOUCHIKH
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Noureddine*
 Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Chirurgie Générale
 Immunologie

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad
 Pr. TANZ Rachid*
NOVEMBRE 2018
 Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rajae
NOVEMBRE 2019
 Pr. AATIF Taoufiq*
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*

Médecine Interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Oncologie Médicale

 Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

 Néphrologie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-ObstétriquePr. BASSIR RIDA
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-GénéralePr. BOUZELMAT
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-ObstétriquePr. EL HJOUJI
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-RéanimationPr. EN-NAFAA
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-VasculairePr. MOUZARI
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie

Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



Je dédie ce travail :

*À Mes chers parents,
Hamid RASSINE et Loubna BOUTAKA*

*Qui m'ont entouré d'amour, de tendresse et d'affection
Qui ont été toujours pour moi un grand support par leurs conseils, leurs
prières et qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté*

*À Ma sœur et mes frères,
Nour, Marouane et Youssef*

*À qui je souhaite un avenir éblouissant
plein de bonheur et de réussite*

A Mon épouse,

Jihad EL MALKI RASSINE

Qui a été toujours présente pour moi

*Je la remercie au fond du cœur pour sa confiance en moi,
ses encouragements, ainsi que ses sacrifices*

A Tout les membres de famille, mes proches

Qui ont été une source d'espoir et de désir

A mes chers amis et collègues à qui je souhaite plus de succès



Remerciements



A notre président jury

*Monsieur le professeur BENTAHIL A Abdellah
Professeur de Pédiatrie A l'hôpital d'enfant de Rabat*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites
en présidant cette assemblée.*

*J'ai eu l'honneur d'être parmi vos élèves et d'apprécier
la qualité de votre enseignement et votre prévenance.*

*Vous trouverez ici, cher Maître, l'expression
de notre profonde gratitude, de notre profonde reconnaissance
et de notre considération.*

À notre maître et rapporteur de these

Madame FATIMA JABOUIRIK

Professeur de Pediatrie

*Vous nous avez fait un immense honneur en nous confiant
ce travail. Nous tenons à vous remercier pour votre amabilité,
votre générosité, votre patience, vos précieux conseils
et vos encouragements. Votre exigence, votre maîtrise
et vos qualités pédagogiques ont toujours suscité une grande
admiration et un profond respect.*

*Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre sincère
gratitude et de notre estime.*

À notre maître et jury de thèse

Madame SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie

*Vous nous faites un grand honneur
de vous voir aujourd'hui parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression
de notre grande estime et de notre profonde gratitude.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AAAH	: Acide amine aromatique hydroxylase
AFDPHE	: Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant .
AJI	: arthrite juvénile aiguë
AR	: aldose réductase
ARA	: acide arachidonique
BH4	: dichlorhydrate de saproptérine
BMZ	: la membrane basale cadhérine
CDC	: Centre of Disease Control
DBS	: Tache de sang sèche)
DHA	: acide docosahexaénoïque
DHFR	: dihydrofolate réductase
DHPR	: dihydroptéridine réductase ;
DMO	: densité minérale osseuse
DNN	: Dépistage néonatal
DOPA	: acide 3,4-dihydroxyphénylalanine
Enos	: NOS endothéliale
EPA	: acide eicosapentaénoïque
GMP	: <u>Glycomacropeptide</u>
GTP	: guanosine triphosphate ;
GTPCH	: GTP cyclohydrolase I ;
HMP	: Hyperphénylalaninémie modérée permanente
HPA	: Hyperphénylalaninémie

HPLC	: chromatographie liquide haute performance
IMC	: Indice de masse corporelle
iNOS	: NOS inductible
IRM :	
Kb	: kilobases
LAT1	: L-aminoacidtransporter 1
LNAA	: Grands acides aminés neutres
MCD	:changementsminimaux
MS/MS	: technique de masse de Tandem
NBS	: programmes de dépistage néonatal
NGS	: séquençage de nouvelle génération
nNOS	:NOS neuronale
NOS	: catalyseur à l'oxyde nitrique synthase
PAH	: phénylalanine hydroxylase
PAL	: La phénylalanine ammonia-lyase
PCD	: phénylalanine carbinolamie-4a-déshydratase ;
PCU	: Phenylcetonurie
PHE	: Phénylalanine
PNDs	: le Protocole national de diagnostic et de soins
PTPS	: 6 pyruvoyl-tétrahydroptérinesynthase ;
qBH2	: quinonoïdedihydrobioptérine
rAAV	: virus adéno-associé recombinant
SNC	: Système nerveux central
SR	: sépiaptérine réductase

SRD	: sépiaptérine réductase
TH	: tyrosine 3-hydroxylase
THB	: tétrahydrobioptérine ;
TPH	: tryptophane 5-hydroxylase
Trp	: Tryptophane
Tyr	: Tyrosine



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La photo de gauche illustre le Dr Asbjørn Følling et la photo de droite illustre Robert Guthrie (9)	8
Figure 2: Prévalence de la PCU (tous les phénotypes) dans 64 pays de 6 régions du monde (10).....	12
Figure 3: <i>Embryologie du derme</i> (10)	15
Figure 4 : Structure de la peau (9)	16
Figure 5 : Coupe histologique de l'épiderme montrant les 5 strates de la surface à la profondeur : corneum, lucidum, granulosum, spinosum, et basale (4)	18
Figure 6 : A, Dessin illustrant les extensions d'un mélanocyte dans l'épiderme . B, dessin illustrant les positions d'une cellule de Langerhans, d'un mélanocyte, d'une cellule de Merkel et d'un corpuscule de Meissner dans les couches de l'épiderme	21
Figure 7 : Glande sébacée, glande sudorale eccrine et poil (6).....	24
Figure 8: Plexus vasculaires et cellules de Merkel (6)	27
Figure 9: A, dessin des couches de la vascularisation de la peau. B, le dessin illustre les plexus vasculaires papillaires et réticulaires et leurs vaisseaux interconnectés. (8)	27
Figure 10: A. Un dessin, illustrant les vaisseaux lymphatiques de la peau. B. La relation étroite entre les vaisseaux lymphatiques et sanguins de la peau est illustrée ; le rouge indique les artères, le bleu les veines et le jaune les vaisseaux lymphatiques (8)	28
Figure 11: Représentation de la transmission autosomique récessive (23)	32
Figure 12: Voie du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine indiquant les blocs enzymatiques de plusieurs erreurs innées du métabolisme (25)	37
Figure 13: Physiopathologie de la phénylcétonurie (24)	38
Figure 14: Système d'hydroxylation de la phénylalanine.	43
Figure 15: Production de la Tyrosine et ses différents métabolites .(34)	43
Figure 16: La structure des domaines de la PAH. (8) Chaque sous-unité de la PAH est classée en trois domaines fonctionnels qui sont impliqués dans la régulation, l'activité catalytique et la liaison des sous-unités	46
Figure 17: Diagramme de la structure de base du gène de la PAH humaine et de sa protéine codée. (26).....	47
Figure 18: Métabolisme et fonctions de la tétrahydrobioptérine (BH4) (42).....	49
Figure 19: Voie métabolique de la phénylalanine (Phe).	51

Figure 20: Les différents métabolites de l'acide phénylpyruvique (45).....	51
Figure 21: Les différents phénotypes de la PCU en fonction de taux sanguin de phénylalanine (47).54	
Figure 22: Image d'un enfant atteint PCU montrant : Cheveux blonds et peau pâle (11)	61
Figure 23: Enfant atteint de la PCU	61
Figure 24: Algorithme de dépistage de la PCU chez le nouveau-né. (62)	65
Figure 25: Prélèvement du sang sur une carte Guthrie obtenus en piquant le talon d'un nouveau-né (62).....	67
Figure 26 : La plaque d'essai d'inhibition bactérienne montrant la croissance bactérienne autour du disque. (9).....	69
Figure 27: Dosage de l'activité DHPH dans les érythrocytes (67).....	74
Figure 28: Arthrite de l'articulation du genou (82)	88
Figure 29: les niveaux de contrôle métabolique décrit dans le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS).....	96
Figure 30: Structure moléculaire du Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) (100)	123
Figure 31: a) Déficit de l'activité de la PAH dans la PCU ; b) thérapie de remplacement enzymatique par PAL. (103).....	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Manifestations psychiatriques, émotionnelles et comportementales de la phénylcétonurie (55).....	58
Tableau 2 : Complications évolutives de la PCU avec l'âge. (24)	92
Tableau 3: Teneur en phénylalanine des aliments contenant de l'aspartame. Adapté des limites maximales autorisées d'aspartame (E951) dans les aliments conformément au règlement 1129/2011 de la Commission européenne (adapté de l'EFSA 20131). (86)	102
Tableau 4 : Aliments hypoprotidiques pouvant être consommés sans restriction dans le cadre d'un régime pauvre en phénylalanine	105
Tableau 5: Quelque aliment à faible teneur en protéines (88)	108
Tableau 6: Exemples de mélanges d'acides aminés et d'apports protéiques (91)	110
Tableau 7: Tableau de la teneur en Phe des fruits et légumes en système de parts de Phe : 1part = 20mg Phe (47)	114
Tableau 8: Régimes thérapeutiques dans la phénylcétonurie (PCU) (29)	136
Tableau 9: Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU (39)	137



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
EPIDEMIOLOGIE.....	9
- Au niveau Mondial :	10
- Au niveau National :	11
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DE LA PEAU :	13
I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU	14
II. HISTOLOGIE : DE LA PEAU	16
1. L'EPIDERME	17
1.1 Les couches de l'épiderme	17
1.2 Les cellules de l'épiderme	19
2 .LE DERME.....	22
3 .L'HYPODERME	22
4 . LES ANNEXES	22
4.1 Glandes sébacées :	22
4.2 Glandes sudoripares (Sudorifiques)	23
4.3 Les poils :	24
4.4 Les ongles :	25
5. VASCULARISATION DE LA PEAU	26
5.1 Système artériel et veineux :	26
5.2 Le système lymphatique :	28
GENETIQUE	30
ETIOPATHOGENIE	33

CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES	39
A : ORIGINES DE LA PHENYLALANINE :	40
B : FONCTIONS DE LA PHE :	41
C : METABOLISME HEPATIQUE DE LA PHE :	42
1 – La voie majeure :	42
1.1 La phénylalanine hydroxylase PAH :	44
1.2 - La tétrahydrobioptérine (THB ou BH4) :	48
2 : Les voies mineures :	50
D : LES ANOMALIES DU METABOLISME :	52
1 : Anomalie de la PAH :	52
2 : Déficit en BH4, mécanismes d'action de la BH4 dans la PCU, et défauts biochimiques associés :	55
1 : Atteinte neurologique :	56
2 : Atteinte psychiatriques :	58
3 : Atteinte cutanéophanérianne	60
DIAGNOSTIQUE : DEPISTAGE NEONATAL	62
1 .PRINCIPES DU DEPISTAGE NEONATAL :	63
2. TECHNIQUE DU DEPISTAGE : LE TEST DE GUTHRIE.....	66
2.1. Historique	66
2.2. Réalisation	68
3 .DIAGNOSTIC ISSU DU DEPISTAGE NEONATAL	70
3.1. Conduite à tenir en fonction de la phénylalaninémie au dépistage.....	70
3.2. Les tests réalisés.....	71
3.2.1 Dépistage des déficits du métabolisme de BH4.....	71
- Principe du dépistage :	71
a. Analyse des ptérines dans l'urine et le DBS (Tache de sang sèche).....	72
b. Analyse de l'activité enzymatique de la dihydroptéridine réductase DHPR.....	73
b.1 : Description de la DHPR	73

b.2 Diagnostic :	73
3.2.2 Bilan hépatique et dosage des acides aminés.....	74
a. <i>Description</i>	74
b. <i>Techniques de dosage et de quantification</i>	74
b.1 : Spectrométrie de masse en tandem :	75
b.2 : Technique Fluorimétrique.....	75
b.3 : technique de chromatographie liquide haute performance :	76
3.2.3 Génotypage	77
3.2.4 Test de charge au BH4 :	77
a. <i>Descriptions</i> :	77
b. <i>Modalités pratiques</i> :	78
c. <i>Interprétation</i>	79
DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL :	80
I. LES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME	81
A. Les déficits du métabolisme du BH4.....	81
B. Le déficit en DNAJC12	82
C. Les autres maladies héréditaires du métabolisme	82
II. LES CAUSES NON METABOLIQUES :	83
ÉVOLUTIONS ET COMPLICATIONS DE LA PCU :	84
TRAITEMENT DE LA PCU :	93
I. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE :	94
A. Principes de la gestion du régime alimentaire :	94
B. Les recommandations pour les patients de la naissance à 12 ans :	95
1. Les bases du traitement diététique pour atteindre les taux cibles décrit dans le PNDS	95
2. Recommandations nutritionnels spécifiques de l'enfant phénylcétonurique : ...	97
2.1. Recommandations caloriques :	97
2.2. Recommandations pour les liquides :	97

2.3. Apport en glucides	98
2.4. L'apport en lipides :	98
2.5. Recommandations en protéines :	99
3. Aliments utilisés dans le régime diététique :	100
3.1. Aliments naturels :	100
3.2. Aliments hypoprotidique :	104
3.3. Substituts protéiques	108
4 .Tolérance à la phénylalanine :	111
5. Répartition de la phénylalanine dans le régime alimentaire	111
6. Efficacité du régime	117
7. Adhésion au régime alimentaire.....	117
8. Durée du régime	118
9. Problèmes nutritionnels liés à la PCU	118
10. Éducation du patient	119
C. Les recommandations pour les patients au-delà de 12 ans (hors grossesse)	120
D. Les recommandations sur la conduite à tenir lors d'infections intercurrentes : ..	121
II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :	122
A. Traitement pharmacologique	122
1. Le dichlorhydrate de saproptérine	122
1.1 Description :	122
1.2 Spécialité pharmaceutique : KUVAN®	122
a. Chimie :	122
b. Mécanisme d'action :	123
c. Indication	124
d. Forme de dosage et Composition :	124
e. Posologie :	125
f. Mode d'administration :	125
g. Effets indésirables :	125

h. Contre-indications et précautions :	126
2. Thérapie de substitution enzymatique (PAL)	126
3. Grands acides aminés neutres (LNAA)	128
4. Glycomacropeptide (GMP).....	130
B. Thérapeutiques émergentes :	132
1. La thérapie génique	132
2. Les molécules chaperones	132
3. Transplantation hépatique.....	133
4. Thérapie par les microbes.....	133
5. Thérapie par ARNm	134
6. Thérapie à base de petites molécules.....	134
7. Thérapie par les globules rouges.....	135
SURVEILLANCE ET SUIVIE DE LA PCU	138
I. OBJECTIFS :	139
II. SUIVI CLINIQUE :	139
III. SUIVI PARA-CLINIQUE :	141
A. Biologie:.....	141
1. Surveillance des valeurs PHE et TYR.....	141
1.1 Phénylalanine :	141
a. Le contrôle des taux sanguins de Phé :.....	141
b. Fluctuations des concentrations de phénylalanine.....	142
b.1 Fluctuations chez les sujets sains sans PCU	142
b.2 Fluctuations chez le sujet phénylcétonurique	143
1.2 Tyrosine :	144
B. Bilan nutritionnel :	144
1. Analyses systématiques :	144
1.1 Examens sanguins :	144
1.2 Examens urinaires :	144

2. Analyses optionnels :.....	145
C. L'ostéodensitométrie :.....	145
D. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau :.....	145
D : SUIVI DU DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE :.....	147
E : CONSEIL GENETIQUE :	148
IV. LES RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS DE LA NAISSANCE A 12 ANS	149
V. LES RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS AU-DELA DE 12 ANS (HORS GROSSESSE).....	150
CONCLUSION	151
RESUMES	154
REFERENCES	158



Introduction



La phénylcétonurie (PCU) est l'erreur innée la plus courante du métabolisme des acides aminés . Elle s'agit d'une maladie héréditaire due à un déficit de l'activité de l'enzyme hépatique L phénylalanine-4-hydroxylase, impliquée dans le métabolisme de la phénylalanine (Phe)(1) .

Son incidence en Europe est de 1/10 000-17000 nouveau-nés vivants, avec des variations selon la zone géographique. La fréquence des porteurs est de 2% de la population générale (2)

La déficience de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH) entraîne une incapacité totale ou partielle à convertir la phénylalanine en tyrosine, ce qui peut conduire à des concentrations sanguines élevées de phénylalanine qui traversent la barrière hémato-encéphalique et ont des effets néfastes sur le développement et le fonctionnement du cerveau (3) .

Cliniquement, la plupart des enfants non traités développent un retard mental profond et irréversible, des crises, un comportement hyperactif avec des caractéristiques autistiques, des symptômes psychiatriques, une éruption cutanée eczémateuse, une odeur de moisi et une pigmentation claire (4) .

Cependant, la PCU est généralement détectée par le dépistage néonatal, ce qui permet un diagnostic et un traitement précoces et, par conséquent, la prévention de séquelles neurologiques graves et irréversibles (5) .

Le traitement de la PCU dure toute la vie et repose sur un régime pauvre en phénylalanine, restrictif en protéines naturelles, associé à des suppléments d'acides aminés L sans phénylalanine et à des aliments pauvres en protéines. Certains patients atteints de PCU répondent à la tétrahydrobioptérine (BH4), un cofacteur naturel essentiel pour la PAH qui agit comme un chaperon

pharmaceutique ; prescrit sous forme de dichlorhydrate de saproptérine, diminue les concentrations sanguines de phénylalanine et augmente la tolérance à la phénylalanine alimentaire .

La prise en charge de ces patients est complexe, mais avec une surveillance diététique stricte et un bon contrôle biochimique et diététique, le pronostic final de la maladie reste meilleur (2) (3) .

Notre travail se concentrera sur l'étude de l'étiopathogénie et des complications de la PCU, avec des références actualisées et recommandées.



Historique



Le biochimiste et médecin norvégien, Dr Asbjörn Følling, a été le premier à publier la description de la phénylcétonurie (PCU) comme cause de retard mental en 1934. En Norvège, cette maladie est appelée maladie de Følling, du nom de la personne qui l'a découverte.

En 1934, une famille norvégienne "Borgny et Harry Egeland" a eu deux enfants, qui ont tous deux développé un retard mental . La fille aînée, nommée Liv, avait six ans et demi, elle était très agitée, toujours hésitante, ne pouvait parler que quelques mots qui étaient compris par elle, par sa famille, elle ne pouvait pas construire une phrase. Elle aimait jouer seule et écouter de la musique, et elle mangeait avec un grand appétit . Le frère cadet était un garçon de quatre ans nommé Dag, son niveau de retard intellectuel et moteur était plus important que celui de Liv, il ne pouvait même pas s'asseoir droit, il était plus grand que Liv, il n'était même pas capable de se tenir droit, même avec de l'aide, il ne pouvait pas parler ou manger ou avaler de la nourriture solide, il devait être nourri avec un régime liquide, il était incapable de focaliser ses yeux et avait un nystagmus horizontal permanent et prononcé. Fait intéressant, les parents ont perçu une "odeur particulière" chez les deux enfants ; cette odeur était si intense que le père, qui était asthmatique, la trouvait intolérable car il n'arrêtait pas de tousser. Désespérant de trouver une explication à la maladie de leurs enfants, la famille Egeland avait consulté plusieurs médecins et reçu de nombreux avis et traitements, mais sans résultat. Dag a été admis à l'hôpital pour enfants d'Oslo pour y être examiné, mais aucune étude n'a pu expliquer son état. Sur la recommandation d'un collègue, M. Egeland a contacté le Dr Følling en raison de son expertise en matière de troubles métaboliques.

Lors d'une analyse de routine des urines des deux enfants pour détecter la présence de cétones, le Dr Følling a constaté certaines irrégularités. À l'époque, le test pour les cétones était le chlorure ferrique aqueux. Lorsqu'on l'ajoute à l'urine en l'absence de cétones, le chlorure ferrique prend une couleur rouge-brun ; si des cétones sont présentes, le mélange prend une couleur violette. De manière surprenante, l'ajout de chlorure ferrique à l'urine des enfants d'Egeland a donné une couleur vert foncé. Sachant que certaines substances, comme l'aspirine, interfèrent avec ce test, celui-ci a été répété une semaine plus tard avec les mêmes résultats. Il a fallu encore six semaines pour identifier la substance interférente comme étant l'acide phénylpyruvique. Le Dr Følling a émis l'hypothèse que le retard mental des enfants était dû à la présence d'acide phénylpyruvique en testant d'autres enfants déficients. Il a recueilli l'urine de plus de 400 patients institutionnalisés dans la région d'Oslo et en a identifié huit autres, dont deux frères et sœurs, dont l'urine contenait de l'acide phénylpyruvique.

Sur la base de ces faits, Følling a envoyé un article détaillant ses découvertes à une revue scientifique allemande. Dans cet article, il propose le terme "imbécillité phénylpyruvique" pour décrire la maladie.

En 1937, George Jervis utilise le terme "oligophrénie phénylpyruvique". La même année, le généticien anglais, Lionel Penrose, propose pour la première fois le terme de phénylcétonurie qui perdure jusqu'à aujourd'hui. Vingt ans plus tard, l'abréviation PCU a commencé à apparaître dans les revues médicales et a perduré jusqu'à aujourd'hui.

Après sa découverte, Fölling a continué à rechercher des personnes atteintes de PCU et, en collaboration avec le généticien Lous Mohr et l'étudiant en médecine Lars Ruud, a identifié 34 autres patients issus de 22 familles non apparentées. Les données généalogiques de ces familles ont fourni des preuves convaincantes pour proposer que la PCU était héritée de manière autosomique récessive.

Dans son premier article sur la PCU, Fölling a émis l'hypothèse que les quantités élevées d'acide phénylpyruvique dans l'urine étaient le résultat de l'incapacité à métaboliser la Phe ; pour vérifier cette hypothèse, il a dû mesurer la Phe dans le sang, et en collaboration avec les biologistes Karl Closs et Sverre Dick Henriksen, ils ont trouvé une souche bactérienne (*Proteus vulgaris*) qui convertit la phénylalanine en acide phénylpyruvique . Grâce à ces travaux, Fölling et Closs ont pu identifier l'accumulation urinaire d'acides phénylpyruvique et phénylacétique et l'accumulation sanguine de Phe chez les patients atteints de PCU. En outre, ils ont découvert que l'acide phénylacétique était responsable de l'odeur caractéristique de "moisi" ou de "souris mouillée" (6) .

Plus tard, George Jervis, le pionnier de la recherche sur la PCU aux États-Unis, a identifié un défaut dans la fonction de l'enzyme (PAH) comme étant la cause de l'hyperphénylalaninémie (HPA) qui caractérise la PCU.

En 1950, la première intervention diététique réussie pour traiter la PCU a eu lieu. Un jeune médecin allemand, Horst Bickel, était alors en formation à l'hôpital pour enfants de Birmingham. Il a vu une fille présentant ce que nous considérons aujourd'hui comme les symptômes classiques de la PCU non traitée. S'appuyant sur les travaux de Følling et d'autres, Bickel a identifié la PCU chez la fille et, avec son collègue londonien Louis Woolf, a produit le premier substitut protéique sans phénylalanine (Phe).

Au début des années 1960, le premier test de dépistage de routine de la PCU a été mis au point par Robert Guthrie (fig 1), sur la base de la mesure de la concentration de Phe dans les taches de sang. Ce test a rendu possible le dépistage de la PCU et de toutes les autres formes d'HPA chez les nouveau-nés et a permis d'introduire à temps un régime pauvre en phé pour prévenir les graves conséquences de la PCU

Des travaux menés dans les années 1980 et 1990 ont permis d'identifier le gène humain de l'HPA sur le chromosome 12. D'autres recherches menées au cours des trois dernières décennies ont permis d'identifier plus de 850 variantes du gène HPA (7) .

Le modèle de la PCU a depuis été utilisé comme modèle pour plus de 200 autres erreurs innées du métabolisme..(8)

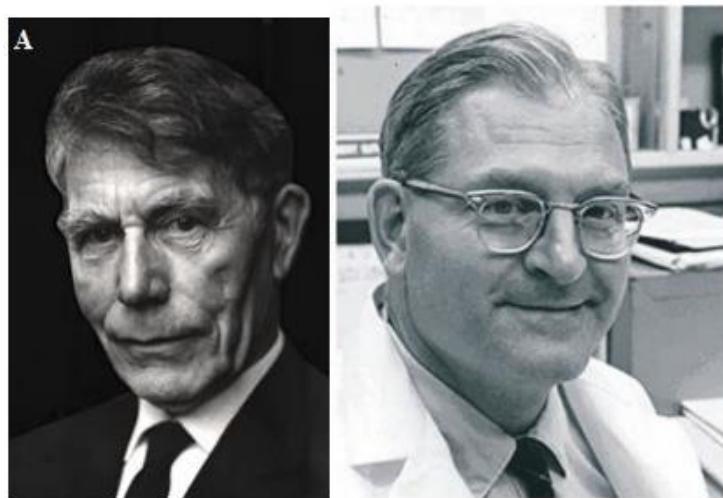


Figure 1: La photo de gauche illustre le Dr Asbjørn Følling et la photo de droite illustre Robert Guthrie (9) .



Epidémiologie



- **Au niveau Mondial :**

La prévalence de la PCU varie en fonction des ethnies (fig 2) . Au niveau mondial elle est estimée à 1/23 930 nouveau-nés .

La prévalence de la PCU était la plus élevée dans les populations d'Europe et de certains pays du Moyen-Orient. L'Italie (1/4 000) et l'Irlande (1/4 545) avaient une prévalence encore plus élevée que l'Iran et la Jordanie (1/5 000 chacun) ou la Turquie (1/6 667). En revanche, la prévalence de la PCU était plus faible en Arabie saoudite (1/14 245), en Irak (1/14 286) ou aux Émirats arabes unis (1/14 493).

La prévalence de la PCU était également élevée dans les pays d'Europe centrale, par exemple en Allemagne (1/5 360), en République tchèque (1/5 521), en Autriche (1/5 764) et en Slovaquie (1/5 753). La Slovénie (1/7 143) et la Pologne (1/8 309) avaient des taux similaires à ceux de l'Europe de l'Est, par exemple l'Estonie (1/7 143), la Russie (1/7 714), le Bélarus (1/7 692) et la Croatie (1/8 333).

La PCU est légèrement moins fréquente en Europe occidentale, par exemple en France (1/9 091), au Royaume-Uni (1/10 000), en Belgique (1/11 000) ou aux Pays-Bas (1/11 546), et en Europe du Sud, par exemple en Espagne (1/10 115) ou au Portugal (1/12 500).

L'Europe du Nord présentait les taux les plus faibles de PCU en Europe, par exemple en Norvège (1/11 457), en Suède (1/12 681), au Danemark (1/13 434), ou seulement (1/12 000) en Finlande.

La PCU était plus fréquente au Canada (1/15 000) qu'aux États-Unis d'Amérique (1/25 000) ou dans les pays d'Amérique latine, par exemple en Argentine (1/15 715), au Chili (1/19 231), au Brésil (1/25 000), au Mexique (1/27 778) ou au Pérou (1/46 970).

La plus faible prévalence de la PCU a été rapportée dans les pays asiatiques, tels que la Thaïlande (1/227 273), le Japon (1/125 000), les Philippines (1/116 006) ou Singapour (1/83 333). La Chine fait exception, avec une prévalence de la PCU de (1/15 924), ce qui est comparable à l'Europe (10) .

- **Au niveau National :**

Au Maroc, il n'existe pas de données nationales sur la prévalence de la PCU, mais selon une enquête réalisée en 2004 par le Secrétariat d'État à la Famille, à l'Enfance et aux Handicapés, la prévalence augmente significativement avec l'âge : elle est de 2,7% dans la population de moins de 15 ans, passe à 5,2% dans la tranche d'âge 15-59 ans, et atteint 21,4% dans la population de 60 ans et plus (11) .

La phénylcétonurie est une maladie dont la prévalence est élevée au Maroc, mais elle est encore diagnostiquée au stade du retard mental sévère (12) .

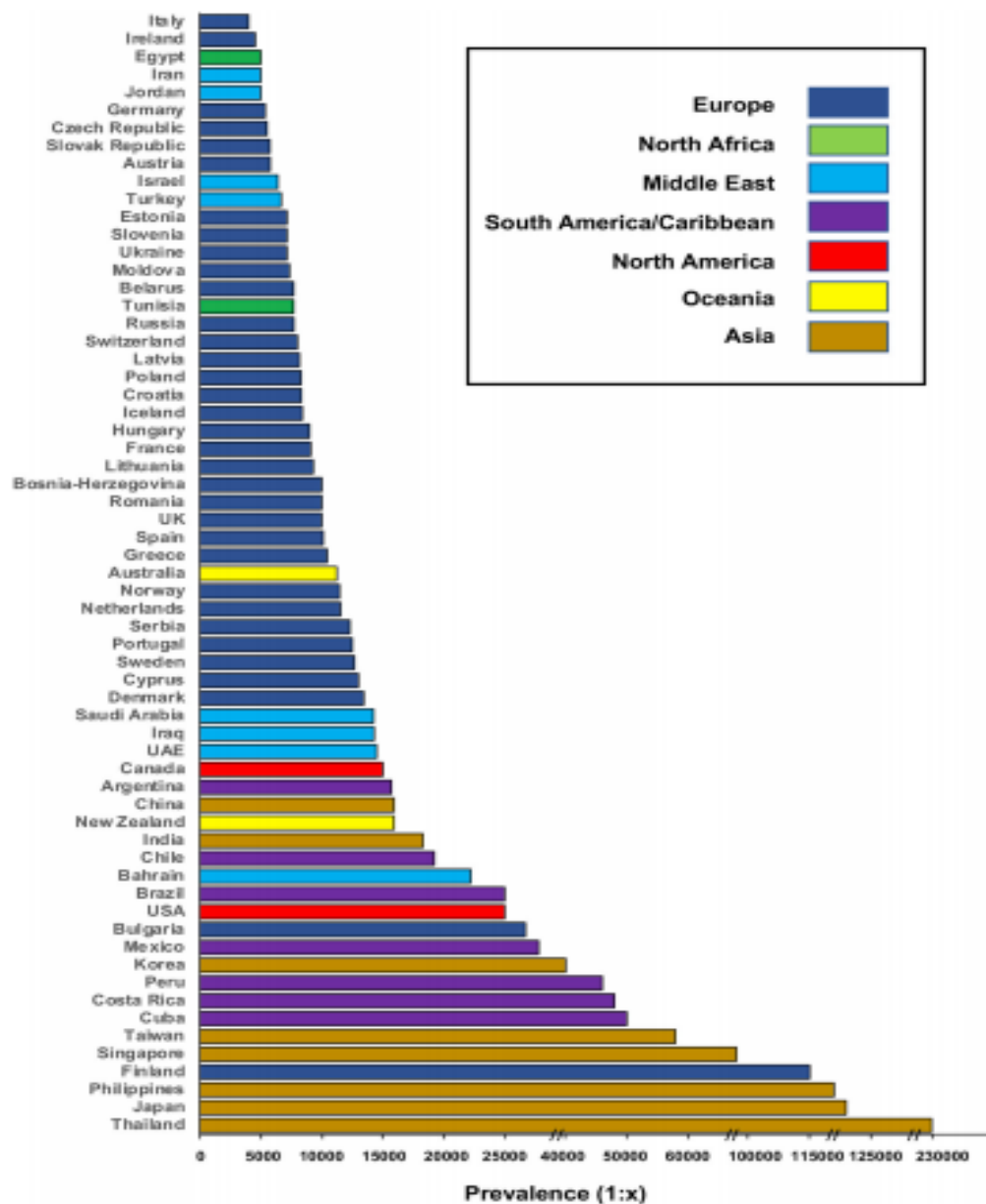


Figure 2: Prévalence de la PCU (tous les phénotypes)
dans 64 pays de 6 régions du monde (10)



*Rappel embryologique
et histologique de la peau :*



I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU

La peau se développe par la juxtaposition de deux éléments embryologiques : l'épiderme prospectif, qui provient d'une zone superficielle de la gastrula précoce, et le mésoderme prospectif, qui est mis en contact avec la surface interne de l'épiderme pendant la gastrulation .

L'épiderme provient presque entièrement de l'ectoderme de couverture, et seules quelques cellules (mélanocytes et cellules de Langerhans) migrent d'autres zones.

Au contraire, le derme se développe à partir de deux zones mésenchymateuses différentes ; la plus grande partie provient de la somatopleure (mésoderme latéral) et la plus petite partie provient des somites (mésoderme paraxial).

Les deux composants de la peau doivent être considérés comme des donneurs et des récepteurs d'informations. La morphogenèse de la peau dépend d'un dialogue attentif et constant entre eux. Avant la morphogenèse de la peau, plusieurs interactions cellulaires ont lieu, afin de spécifier d'abord la formation des progéniteurs dermiques et ensuite leur densification dans l'espace sous-ectodermique. Ces deux premières étapes conduisent à la formation de la peau embryonnaire, formée par un épiderme supérieur recouvrant un derme dense. L'étape suivante est l'initiation et l'organisation des primordia réguliers et répétitifs des appendices. Enfin, l'étape finale est l'organogenèse des primordia épidermiques (placode) en un appendice complet et mature (7) .

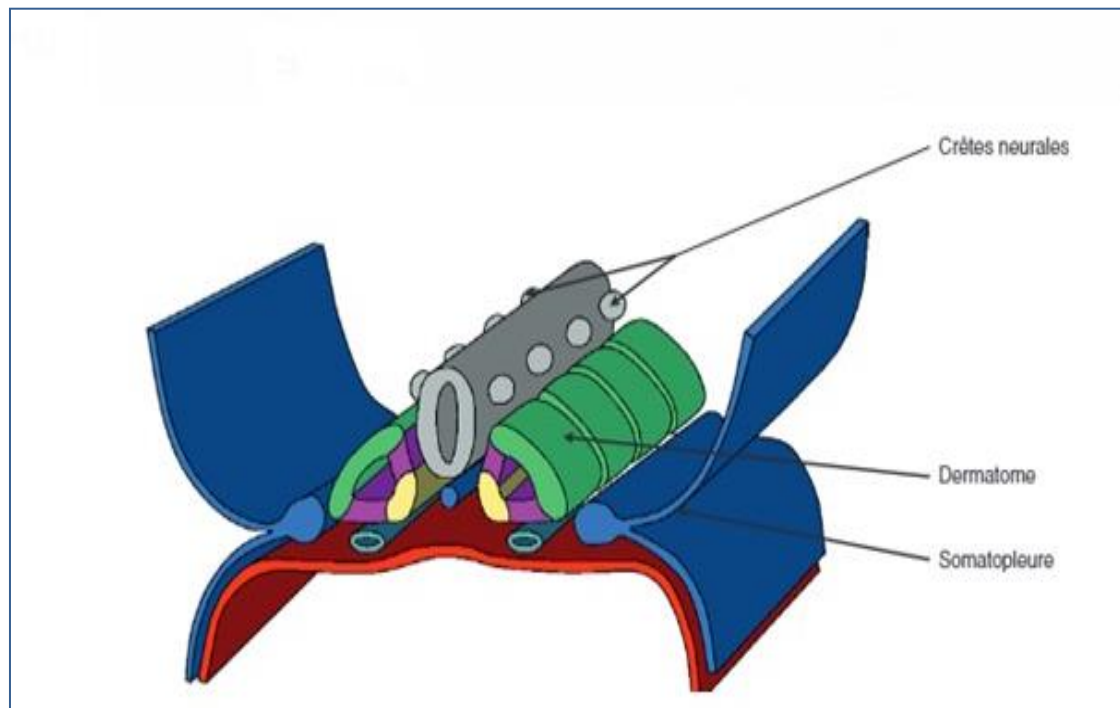


Figure 3: *Embryologie du derme (10)*

II. HISTOLOGIE : DE LA PEAU

La peau fait partie du système tégumentaire et est considérée comme le plus grand organe du corps humain.

Elle se compose de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (graisse sous-cutanée).

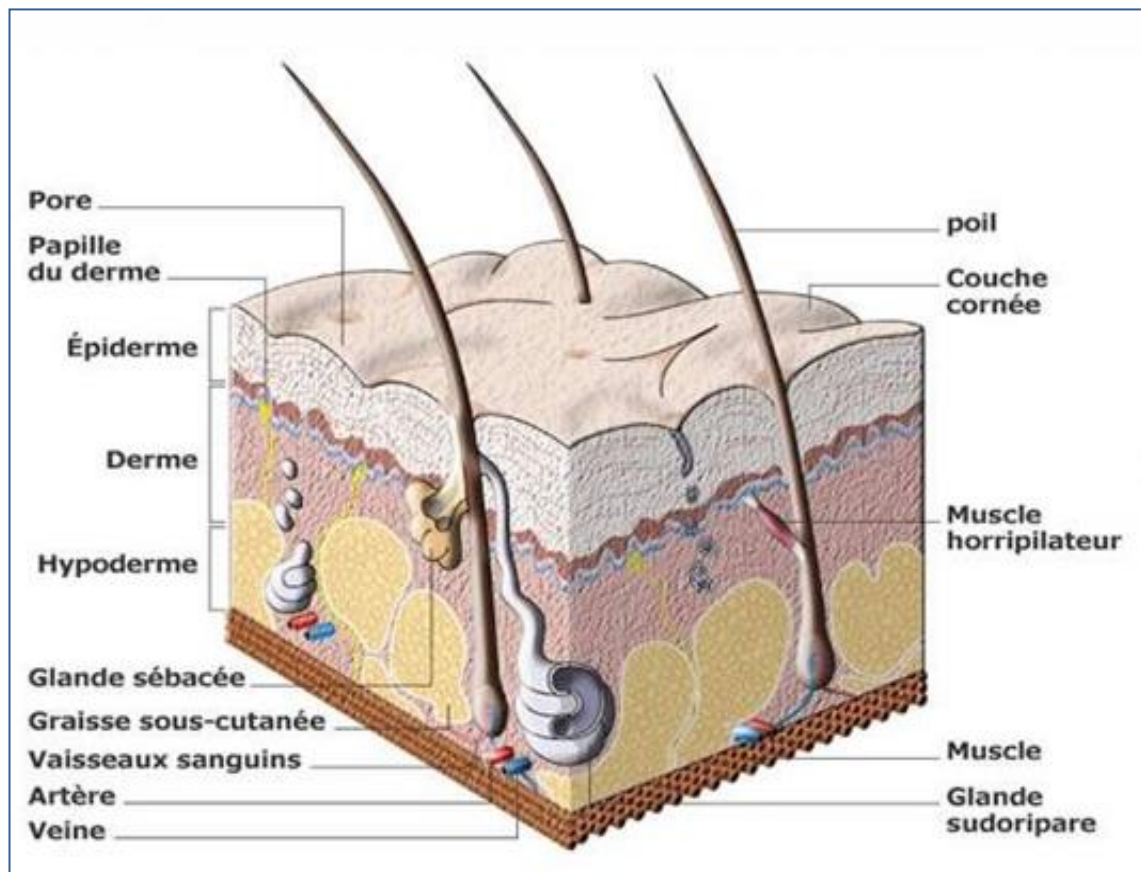


Figure 4 : Structure de la peau (9)

1. L'EPIDERME

L'épiderme est la première couche de la peau, la plus externe. Il s'agit d' un épithélium pavimenteux stratifié qui contient quatre à cinq couches selon sa localisation (fig 5) :

1.1 Les couches de l'épiderme :

- **Stratum Basalis (couche des cellules basales)** : Cette couche est la plus profonde et la plus proche du derme. Elle est mitotiquement active et contient des mélanocytes, une seule rangée de kératinocytes et des cellules souches. Les mélanocytes sont le type de cellule responsable de la production de mélanine, une substance qui donne sa couleur à notre peau. Les kératinocytes de cette couche évoluent et mûrissent en se déplaçant vers l'extérieur/le haut pour créer les autres couches.
- **Stratum Spinosum (couche des cellules épineuses)** : Cette couche comprend la majeure partie de l'épiderme et contient plusieurs couches de cellules reliées par des desmosomes. Ces desmosomes permettent aux cellules de rester étroitement liées les unes aux autres et ressemblent architecturalement à des "épines".
- **Stratum Granulosum (couche de cellules granuleuses)** : Cette couche contient plusieurs couches de cellules qui contiennent des granules riches en lipides. Dans cette couche, les cellules commencent à s'immortaliser et à perdre leurs noyaux, car elles s'éloignent des nutriments situés dans le tissu plus profond.

- **Stratum Lucidum** : cette couche n'existe que dans la peau épaisse de la plante des pieds et de la paume des mains et se compose principalement de cellules immortalisées.
- **Stratum Corneum (couche de kératine)** : Cette couche kératinisée sert de couche protectrice et constitue la couche la plus externe de l'épiderme. Grâce à sa kératinisation et à sa teneur en lipides, cette couche permet de réguler la perte d'eau en empêchant l'évaporation interne des liquides (2) .

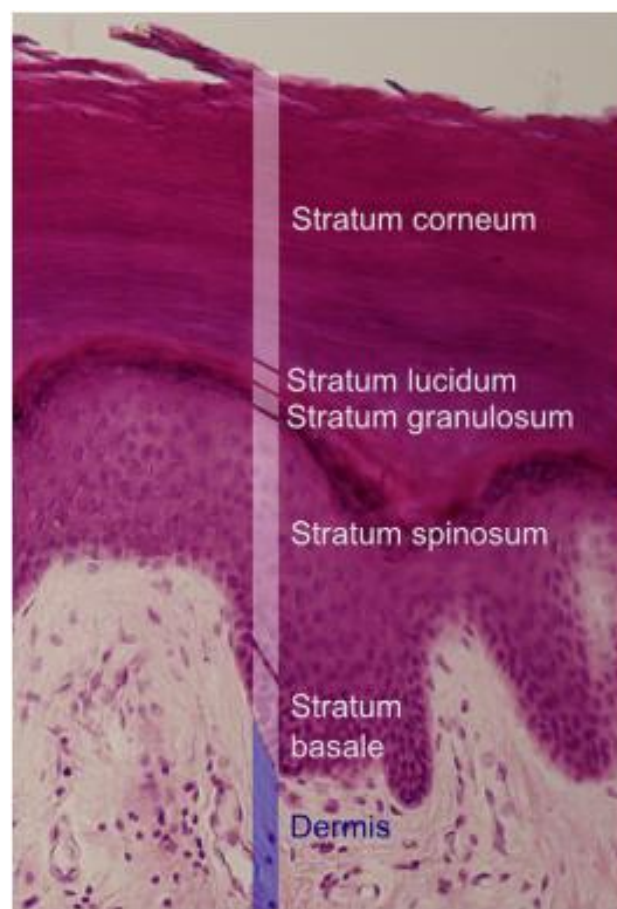


Figure 5 : Coupe histologique de l'épiderme montrant les 5 strates de la surface à la profondeur : corneum, lucidum, granulosum, spinosum, et basale (4) .

1.2 Les cellules de l'épiderme :

La peau est principalement composée de kératinocytes (>90%).

- Les kératinocytes souches du stratum basale se trouvent profondément dans la jonction dermo-épidermique et ont la particularité de proliférer puis de former successivement le stratum spinosum, le stratum granulosum et le stratum corneum ; les cellules du stratum corneum, qui est la couche la plus externe, sont mortes et éliminées par desquamation(3).
- Les mélanocytes : produisent principalement de la melanocyte (3) .
- Les cellules de Langerhans :

Bien que la peau ait été considérée à l'origine comme une barrière passive entre le corps et l'environnement, il est désormais clair qu'elle possède un système de surveillance immunitaire très sophistiqué. Les cellules de Langerhans, qui constituent un sous-ensemble spécialisé de cellules dendritiques immunitaires présentant des antigènes et peuplant la peau, sont la clé de ce système. Elles sont dérivées de la lignée monocyte-macrophage-histiocyte de la moelle osseuse et sont présentes dans l'épiderme à environ 12 semaines. Ils sont présents dans toutes les couches de la peau, les plus nombreux dans le stratum spinosum. Ils sont également présents dans le derme papillaire, notamment autour des vaisseaux sanguins. Ces cellules sont les cellules macrophages immunitaires de la peau, et elles fonctionnent dans la surveillance immunitaire ainsi que dans les sensibilités de contact. Les cellules de Langerhans sont présentes en faible nombre au cours des deux premiers trimestres, puis leur nombre augmente plusieurs fois pour représenter 2 à 6 % du nombre total de

cellules épidermiques de l'épiderme adulte. Ils continueront à migrer dans l'épiderme tout au long de la vie (Fig 6). En outre, les mastocytes sont situés dans le derme sous-papillaire, principalement autour des vaisseaux sanguins, des nerfs et des appendices, et ils peuvent migrer à travers la lame basale dans l'épiderme. Ils jouent un rôle dans l'immunité innée et adaptative et sont associés à la dermatite atopique, la maladie cœliaque, la sclérodermie et les troubles immunobulleux (8).

➤ Les cellules de Merkel :

On pense généralement que les cellules de Merkel proviennent des cellules de la crête neurale et apparaissent entre 4 et 6 mois. Ce sont des mécanorécepteurs de détection de la pression à réaction lente qui se trouvent dans la couche basale de l'épiderme et sont associés à une seule terminaison nerveuse sous-jacente provenant du derme. Les protubérances cytoplasmiques de la cellule de Merkel et les hémidesmosomes relient physiquement les cellules de Merkel aux kératinocytes environnants. Ce sont les seules cellules "immigrantes" qui forment des desmosomes avec les kératinocytes de la couche basale adjacente et des hémidesmosomes avec la zone de la membrane basale cadhérine (BMZ) (8) .

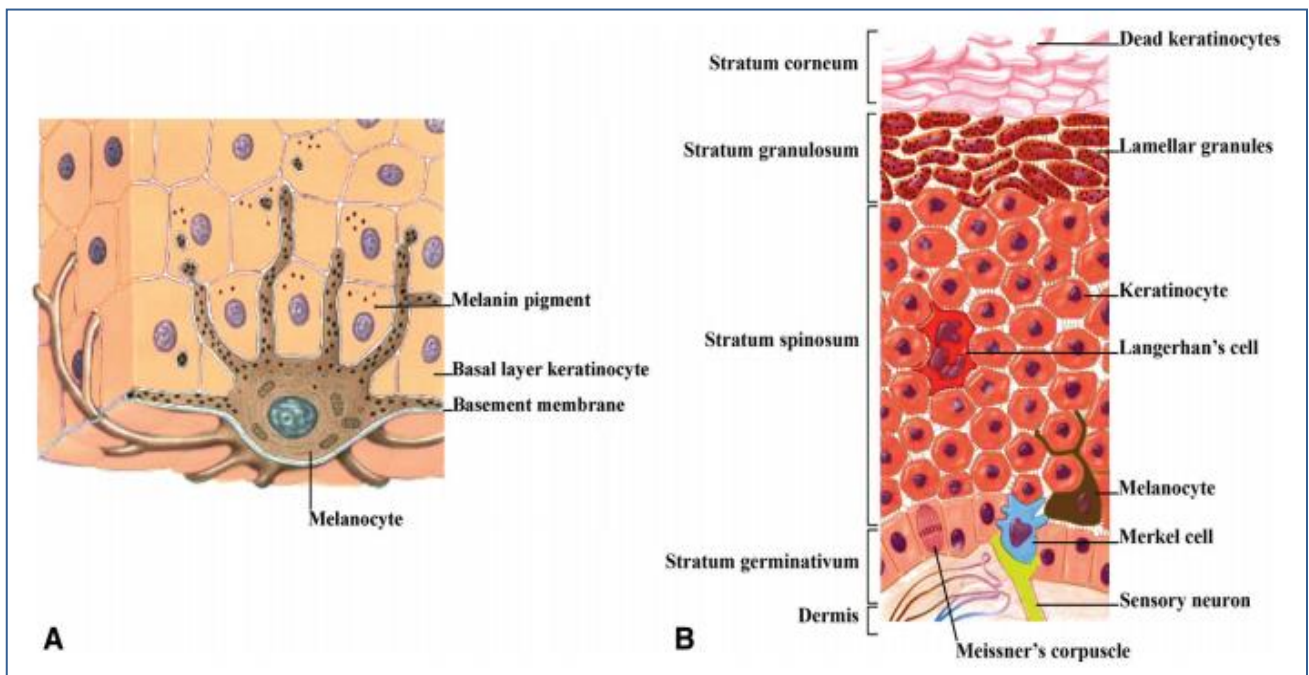


Figure 6 : A, Dessin illustrant les extensions d'un mélanocyte dans l'épiderme . B, dessin illustrant les positions d'une cellule de Langerhans, d'un mélanocyte, d'une cellule de Merkel et d'un corpuscule de Meissner dans les couches de l'épiderme .

2 .LE DERME

le derme se trouve n profondeur de l'épiderme. Il s'agit d'une épaisse couche de tissu conjonctif composée de collagène et d'élastine qui confère à la peau sa résistance et sa souplesse, respectivement. Le derme contient également des terminaisons nerveuses, des vaisseaux sanguins et des structures annexes telles que les tiges des cheveux, les glandes sudoripares et les glandes sébacées. La couche apicale du derme se plie pour former des papilles qui s'étendent dans l'épiderme comme de minuscules projections en forme de doigts et est appelée derme papillaire, tandis que la couche inférieure du derme est appelée derme réticulaire (2)

3 .L'HYPODERME

L'hypoderme, le compartiment le plus profond, ancre la peau aux fascias musculaires et osseux. C'est un tissu conjonctif lâche qui contient des lobules d'adipocytes, mais aussi un réseau vasculaire très dense.

Sa fonction est de protéger contre les chocs, mais il intervient également dans la thermorégulation et le métabolisme énergétique en stockant les acides gras (3) .

4 . LES ANNEXES

4.1 Glandes sébacées :

Les glandes sébacées appartiennent à l'unité pilo-sébacée, et il y a habituellement de nombreuses glandes sébacées par follicule pileux. Les glandes sébacées sont constituées de lobules et de canaux excréteurs et sont de réelles glandes exocrines que l'on peut trouver sur toutes les zones de la peau, à part les

paumes, la plante des pieds, les lèvres et le dos des pieds. Les lobules sont composés de sébocytes qui fabriquent le sébum, une substance grasse qui lubrifie les cheveux et possède des propriétés bactéricides et fongicides. Ces "glandes à huile" sont également classées comme des glandes exocrines holocrines, ce qui veut dire que le sébocyte entier abandonne son cytoplasme et meurt en libérant son contenu dans sa lumière lors du processus d'excrétion au centre de la glande.

Ces glandes sont en forme de poire et leur canal excréteur, le canal pilo-sébacé, débouche dans le collet (tiers supérieur) du follicule pileux. Au microscope, ces glandes ont un aspect écumeux car le contenu lipidique est peu coloré (5).

4.2 Glandes sudoripares (Sudorifiques)

Les glandes sudoripares sont divisées en glandes eccrines et apocrines. Les glandes eccrines sont les plus abondantes et sont réparties sur l'ensemble du corps, à part les lèvres et une section des organes génitaux externes. Les glandes apocrines sont confinées à l'aisselle, à l'aréole, au mamelon, à la peau autour de l'anus et aux organes génitaux externes et dégagent une odeur. Ces glandes se distinguent par la nature de leur sécrétion. Les glandes eccrines ont une sécrétion mérocrine, ce qui indique qu'il n'y a pas de perte de cytoplasme cellulaire pendant la sécrétion, alors que les glandes apocrines libèrent une partie de la surface du cytoplasme cellulaire lors de toute sécrétion apocrine (5) .

4.3 Les poils :

Les poils contenus dans une cavité appelée follicule sont de tailles différentes (duvet, poil, cheveu) et pénètrent le derme en biais, voire le tissu sous-cutané s'ils sont de grande taille.

La partie profonde du follicule pileux est subdivisée en deux parties :

- le bulbe ou léger renflement, qui correspond à la zone de confluence du follicule, et la glande sébacée ;
- le collet inférieur (zone étroite de constriction) (6) .

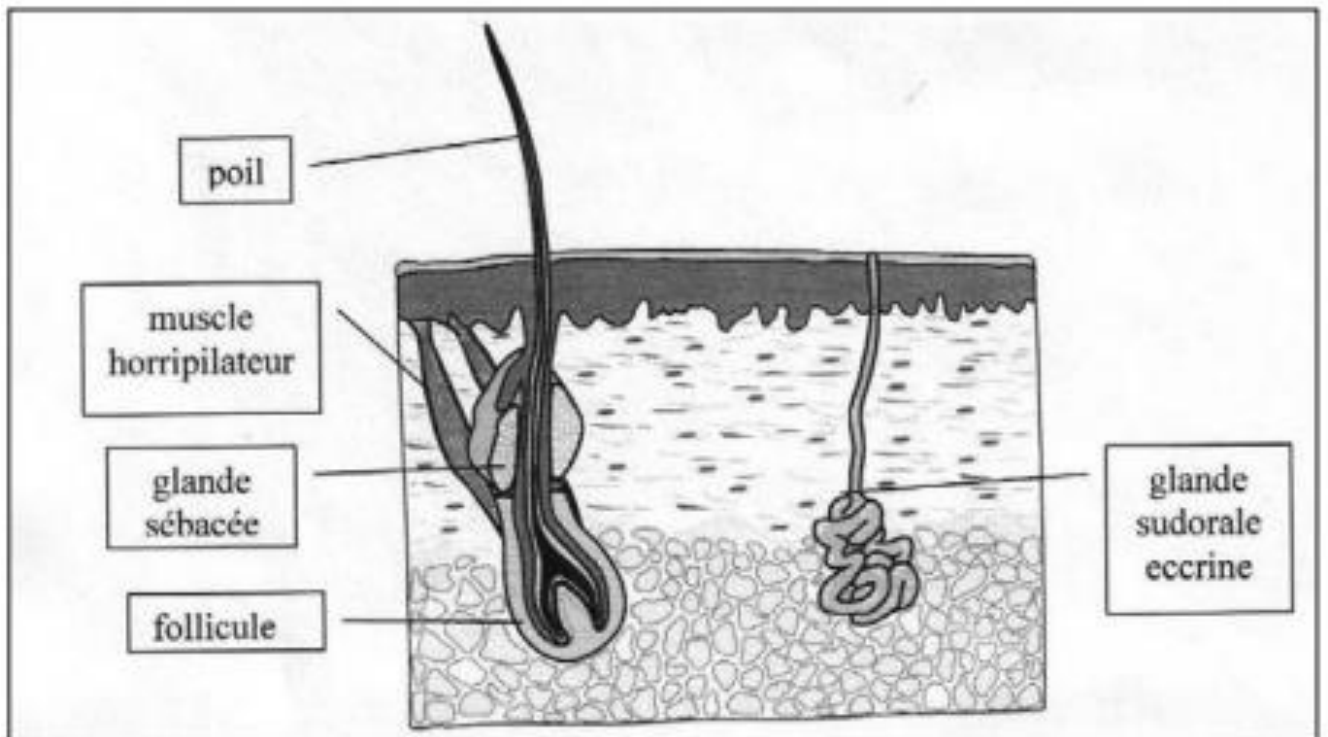


Figure 7 : Glande sébacée, glande sudorale eccrine et poil (6).

4.4 Les ongles :

Les ongles comprennent une zone cachée (appelée racine) et une partie visible (appelée corps ou lame). La racine, logeant dans un profond pli épidermique, constitue la matrice. Celle-ci est prolongée sur la partie visible par la lunule.

La lame cornée, constituée de kératine dure, repose sur le lit de l'ongle.

Comme la matrice, elle est formée par un épithélium pavimenteux sans couche granuleuse (6)

5. VASCULARISATION DE LA PEAU

5.1 Système artériel et veineux :

Les vaisseaux sanguins sont très nombreux dans le derme et l'hypoderme, mais ne franchissent pas l'épiderme. Ils sont de petit calibre et ne deviennent relativement importants que dans le sous-cutané. Les artères sous-cutanées montent à travers les septa hypodermiques jusqu'au derme, puis s'anastomosent en un réseau artériel placé à la jonction dermo-épidermique (appelé plexus artériel dermique profond) .

De ce plexus naissent des artères de calibre moyen, perpendiculaires au derme superficiel, formant un second plexus (le plexus artériel sous-papillaire). . De ce plexus naissent les artérioles précapillaires, qui donnent naissance aux baies capillaires à l'extrémité des papilles dermiques.

Par conséquent, chaque papille possède une boucle capillaire avec un bras artériel ascendant et un bras veineux descendant.

Les veinules postcapillaires se drainent dans un plexus veineux sous-papillaire, qui s'écoule vers le plexus dermique profond, puis vers les veines sous-cutanées (6) .

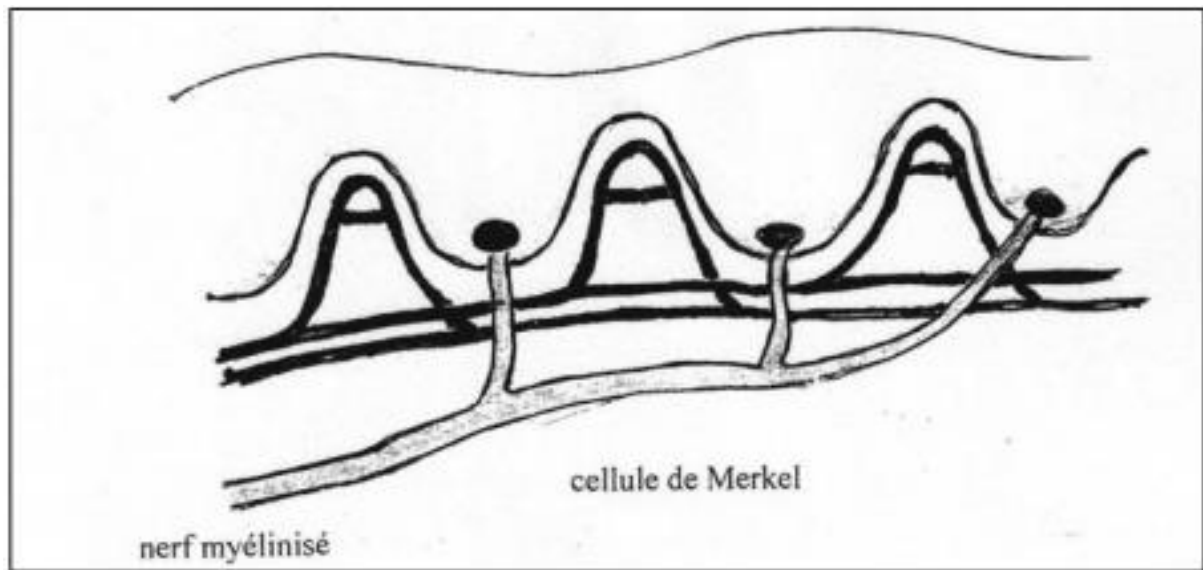


Figure 8: Plexus vasculaires et cellules de Merkel (6)

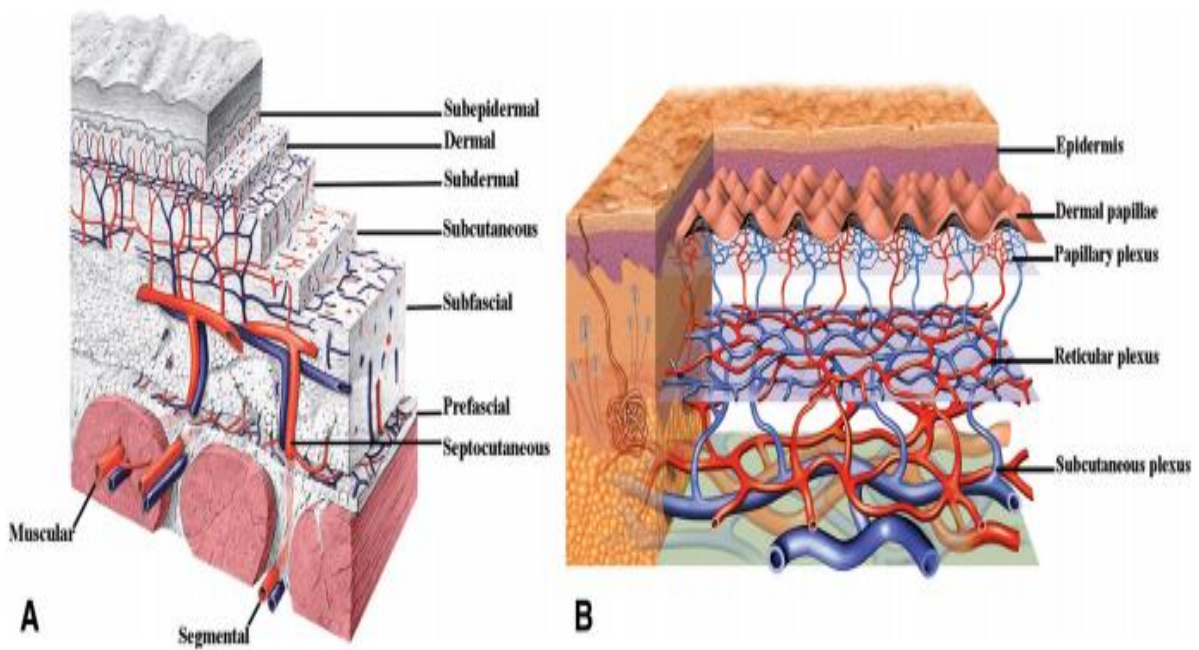


Figure 9: A, dessin des couches de la vascularisation de la peau. B, le dessin illustre les plexus vasculaires papillaires et réticulaires et leurs vaisseaux interconnectés. (8)

5.2 Le système lymphatique :

La lymphe est collectée par des vaisseaux lymphatiques situés dans la couche papillaire du derme. Ces vaisseaux mènent à un plexus sous-papillaire, puis à un plexus sous-cutané (6) .

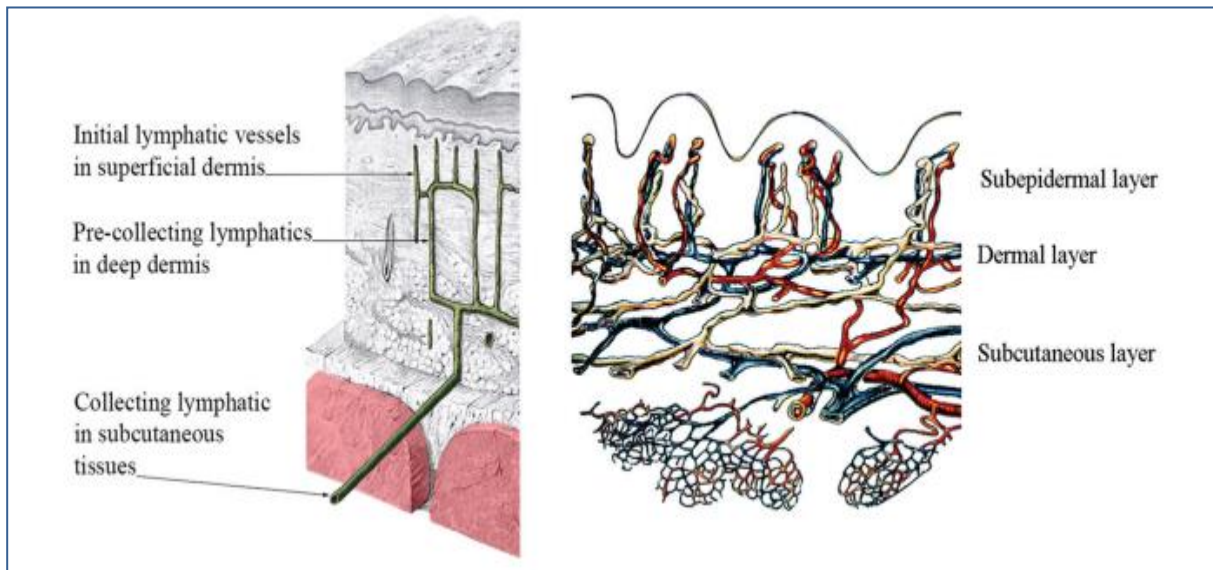


Figure 10: A. Un dessin, illustrant les vaisseaux lymphatiques de la peau. B. La relation étroite entre les vaisseaux lymphatiques et sanguins de la peau est illustrée ; le rouge indique les artères, le bleu les veines et le jaune les vaisseaux lymphatiques (8) .

Les fonctions de la peau :

La peau est le plus grand et le principal organe protecteur du corps. Elle recouvre toute sa surface externe et sert de barrière physique de premier ordre contre l'environnement.

Les fonctions de la peau sont les suivantes :

-  **La protection** contre les micro-organismes, la déshydratation, les rayons ultraviolets et les dommages mécaniques. La peau est la première barrière physique que le corps humain possède contre l'environnement extérieur.
-  **Sensation** de la douleur, de la température, du toucher et de la pression profonde.
-  **Mobilité** permettant des mouvements fluides du corps.
-  **Activité endocrine.** La peau initie les processus biochimiques impliqués dans la production de vitamine D, essentielle à l'absorption du calcium et au métabolisme osseux normal.
-  **Activité exocrine** par la libération d'eau, d'urée et d'ammoniac. La peau sécrète des produits comme le sébum, la sueur et les phéromones et exerce également d'importantes fonctions immunologiques par la sécrétion de substances bioactives comme les cytokines.
-  **Développement de l'immunité** contre les agents pathogènes.
-  **Régulation de la température.** La peau participe à la régulation thermique en conservant ou en libérant la chaleur et aide à maintenir l'équilibre hydrique et homéostatique du corps (1).



Génétique



La PCU est due à des mutations du gène codant pour la phénylalanine hydroxylase (PAH). Cette anomalie est transmise de manière autosomique récessive au sein d'une famille. La maladie peut donc se manifester aussi bien chez les garçons que chez les filles. Chaque individu est porteur de deux copies de chaque gène : une copie est héritée du père et l'autre de la mère. Les deux copies du gène doivent être mutées pour que la maladie se déclare.

Cependant, les parents d'un enfant atteint de phénylcétonurie ne sont pas eux-mêmes atteints de la maladie, mais ils sont tous deux porteurs d'une copie normale et d'une copie mutée du gène PAH (fig 11) . Seuls les enfants qui ont reçu le gène muté de PAH de leur père et de leur mère sont atteints. Si les deux parents sont porteurs de la mutation, il y a une chance sur quatre d'avoir un enfant atteint de PCU à chaque grossesse (23).

Le gène codant pour PAH est situé sur le chromosome 12 et se compose de 13 exons et de 12 introns, couvrant un total de 100 kb d'information génétique (3).

Près de 1200 mutations du gène PAH ont été décrites. Parmi celles-ci, sur 832 variantes, 58,5 % sont des mutations faux-sens, 22,7 % sont des délétions, 10,4 % sont des mutations de site d'épissage, 6,1 % sont des mutations non-sens, 2,0 % sont des insertions et 0,1 % sont des duplications. Chacune de ces mutations affecte différemment la liaison de la PAH à son cofacteur, le BH₄, allant d'une sensibilité nulle à une restauration complète de l'activité enzymatique de l'enzyme mutée (24) .

La nature de la mutation détermine le degré d'activité enzymatique résiduelle ou son absence et, dans la plupart des cas, elle est en corrélation avec la gravité de la maladie. Néanmoins, la corrélation entre le génotype et le phénotype des patients n'est pas absolue et des patients ayant des génotypes similaires peuvent dans certains cas présenter des formes différentes de phénylcétonurie (25) .

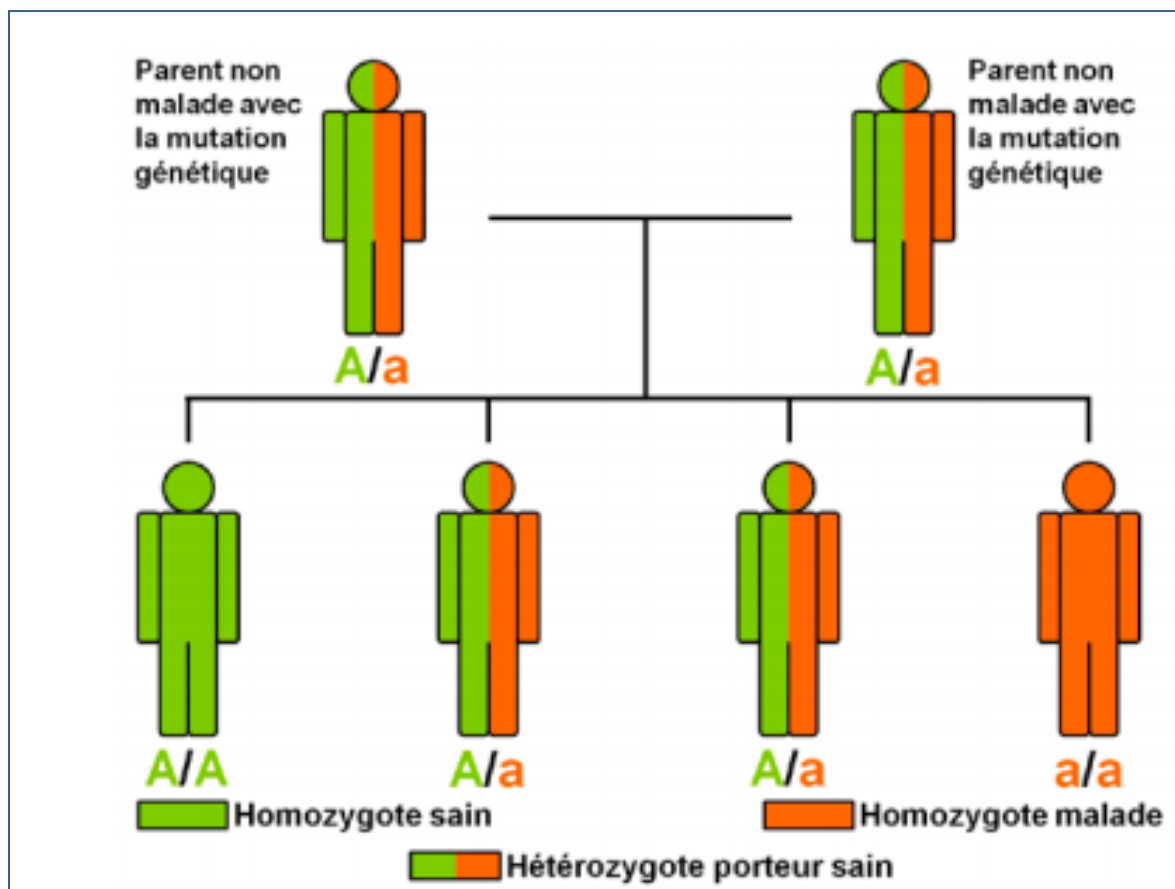


Figure 11: Représentation de la transmission autosomique récessive (23)



Etiopathogénie



La phénylcétonurie (PCU) se développe à la suite d'un trouble de la conversion de la phénylalanine en tyrosine.

L'hydroxylation normale de la phénylalanine dans le foie est réalisée par l'enzyme phénylalanine hydroxylase avec la participation du cofacteur tétrahydrobioptérine (BH₄), de l'oxygène moléculaire et du fer (Fe²⁺). Le blocage métabolique de ce processus peut se situer à différents niveaux, ce qui détermine plusieurs formes de la maladie (Fig. 12)

La phénylcétonurie classique est due à une mutation du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), qui entraîne une structure instable et un déficit de l'activité de cette enzyme. Les formes dépendantes de l'hyperphénylalaninémie sont causées par des mutations dans les gènes codant pour les enzymes de synthèse et de régénération du BH₄. Par conséquent, dans toutes les formes d'hyperphénylalaninémie, la principale voie de conversion de la phénylalanine est la désamination en acide phénylpyruvique, puis en acide phénylmolactique et phénylacétique et la décarboxylation en phényléthylamine. Ces métabolites s'accumulent dans l'organisme et sont excrétés en grande quantité dans l'urine. Les dérivés toxiques mentionnés ci-dessus sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et ont un effet neurotoxique direct, notamment sur le système nerveux central en développement de l'enfant. Des lésions sont constatées au niveau du cortex et des ganglions de la base.

En outre, la phénylalanine entre en compétition avec les grands acides aminés neuronaux pour la protéine LAT1 (L-amino acid transporter 1) à travers les membranes cellulaires et également lors du transport à travers la muqueuse intestinale. Cet aspect important de la pathogenèse mérite une attention particulière. À des concentrations sanguines élevées, la phénylalanine, ayant une

forte affinité pour la protéine de transfert, pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique tout en inhibant le transport d'autres acides aminés (tyrosine, tryptophane, leucine, isoleucine). Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines dans le cerveau, une prolifération des cellules dendritiques et une altération de la myélinisation des fibres nerveuses, ainsi qu'une perturbation générale du métabolisme des protéines, des lipoprotéines et des glycoprotéines, une dysprotéïnémie, une insuffisance hépatique.

En même temps, la synthèse des neurotransmetteurs - dopamine, norépinéphrine, sérotonine - est altérée à la fois en raison de l'obstruction du transfert transmembranaire de la tyrosine, du tryptophane, et en raison de l'inhibition de la tyrosine hydroxylase, de la tryptophane hydroxylase par des concentrations élevées de phénylalanine. Par exemple, à des taux sanguins de phénylalanine d'environ 15 mg/dL, l'activité de la tyrosine hydroxylase est inhibée à 80 %. Un autre mécanisme de lésion cérébrale serait la diminution de l'activité de la pyruvat kinase, de la 3-hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase, la perturbation de la transmission de l'influx nerveux glutamatergique et la fonction de la monoaminoxidase B.

La synthèse insuffisante de la tyrosine, qui est un précurseur de la thyroxine, des catécholamines et de la mélanine, joue également un rôle important dans la pathogenèse de la maladie. Lorsque le régime alimentaire n'est pas suivi, une hypothyroïdie secondaire se développe ; un facteur supplémentaire dans la formation du retard mental (fig 13) .

Ces dernières années, l'influence du stress oxydatif sur les lésions du système nerveux a été discutée. Chez les patients atteints de phénylcétonurie, on observe une augmentation de la teneur en produits de peroxydation lipidique

dans le sang, une carence en substances protectrices antioxydantes (carnitine, β -carotène, coenzyme Q10, sélénium, zinc). L'hyperphénylalaninémie se caractérise par une carence sévère en catécholamines, en sérotonine, car une diminution de l'activité du BH₄, cofacteur non seulement de la phénylalanine hydroxylase, mais aussi de la tyrosine hydroxylase, de la tryptophane hydroxylase et de l'oxyde nitrique synthase, a un effet négatif sur la fonction de toutes ces enzymes (25) .

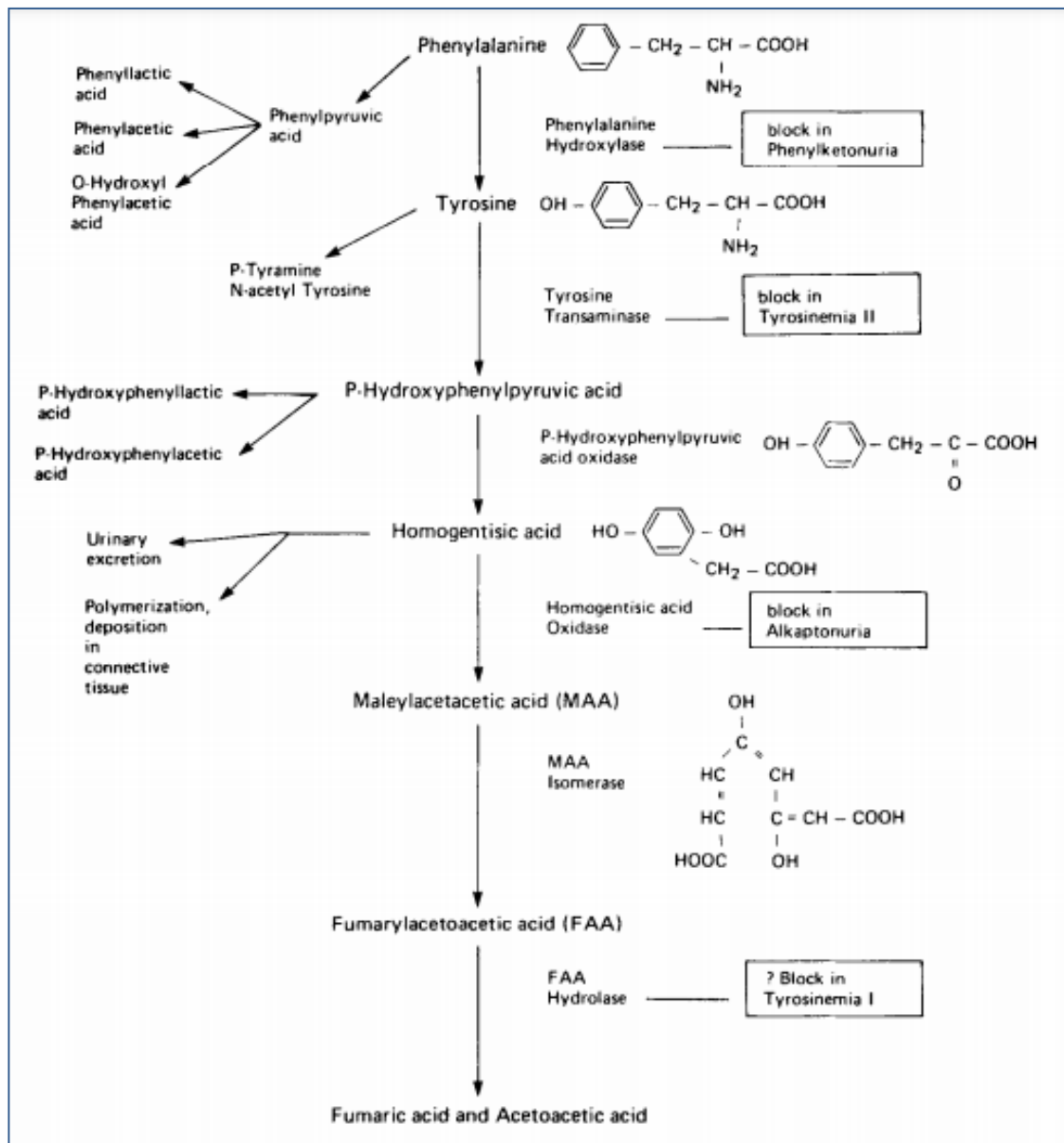


Figure 12: Voie du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine indiquant les blocs enzymatiques de plusieurs erreurs innées du métabolisme (25) .

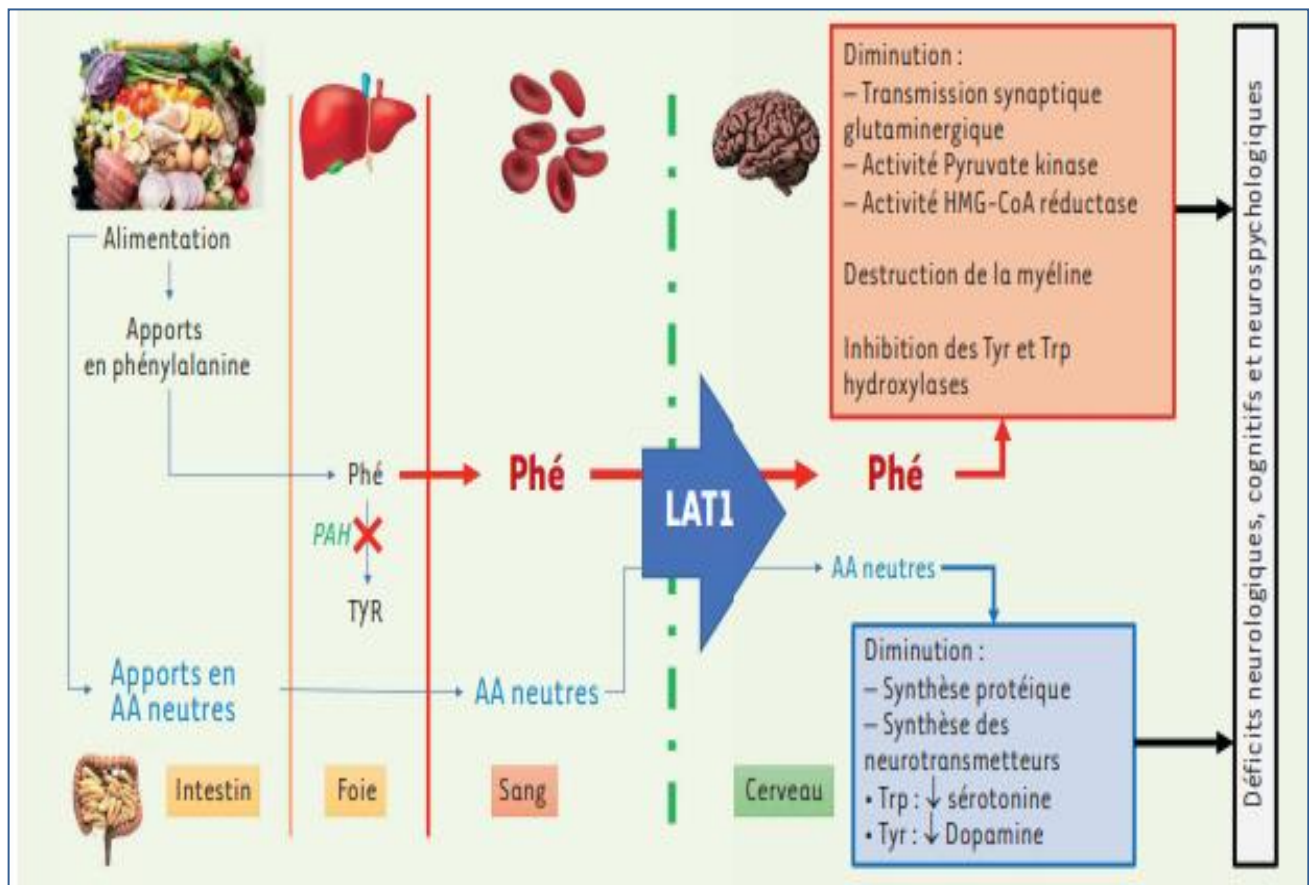


Figure 13: Physiopathologie de la phénylcétonurie (24) .



Caractéristiques biochimiques



A : ORIGINES DE LA PHENYLALANINE :

La Phenylalanine ($C_9H_{11}NO_2$) est un acide α -aminé essentiel dont la chaîne latérale est non polaire, c'est un acide aminé électriquement neutre qui facilite les interactions hydrophobes.(26)

Il existe sous forme d'énantiomères D et L (8) ; La l-Phe (fig 1) est un acide aminé aromatique essentiel dont la teneur en azote est de 8,5 % (27)

Elle est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, c'est-à-dire que celui-ci ne peut pas le synthétiser, elle doit donc impérativement être apporté par une alimentation variée et équilibrée (28).

La PHE plasmatique provient de deux origines :

- **Origine endogene** : de la dégradation des protéines du corps humain
- **Origine exogene** : de la dégradation des protéines alimentaires. Certains aliments sont très riches en Phe (pain, œufs, abats...) alors que d'autres en sont pauvres (chou, betteraves..)(29).

Les concentrations plasmatiques normales de Phe sont d'environ 50 $\mu\text{mol/L}$, elles ne sont pas significativement influencées par la prise de Phe. L'acide aminé pénètre dans les cellules à partir du sang par l'intermédiaire de plusieurs transporteurs, dont le système T (TAT1) et LAT1, dont les profils d'expression varient considérablement entre des tissus spécifiques. .

Le LATI transporte également la D-phénylalanine (27).

B : FONCTIONS DE LA PHE :

La L-phénylalanine est un acide aminé dont les métabolites sont la tyrosine (métabolite principal), la phényléthylamine et l'acide phénylpyruvique (8)

Ce complément est nécessaire au fonctionnement habituel du système nerveux central, notamment en ce qui concerne les manifestations telles que la douleur chronique et la dépression, ainsi que de nombreux autres troubles associés à un dysfonctionnement du système nerveux. Il est impliqué dans la formation de neurotransmetteurs tels que la norépinéphrine, l'épinéphrine et la dopamine. Le système nerveux a besoin de toutes ces substances chimiques pour fonctionner correctement.

La phénylalanine possède de nombreuses propriétés précieuses : amélioration de la motivation, augmentation de la concentration et de la focalisation, soulagement de l'anxiété et amélioration de l'humeur.

La Phe est utilisée comme combustible énergétique ; son oxydation complète nécessite de la bioptérine, de l'ascorbate, de la thiamine, de la riboflavine, de la niacine, de la vitamine B6, du pantothénate, de l'ipoate, de l'ubiquinone, du magnésium et du fer. (30)

C : METABOLISME HEPATIQUE DE LA PHE :

Le catabolisme de la phenylalanine suit deux voies de dégradation :

- Voie Majeure >>>>>>>>>>>> Tyrosine
- Voie Mineure >>>>>>>>>>>> Acides organique

1 – La voie majeure :

Une étape qui déroule principalement dans le foie, mais aussi dans le rein.

La voie principale est l'hydroxylation irréversible de la phénylalanine pour former la tyrosine (fig 14) (31)

Cette réaction nécessite la présence d'une enzyme : la phénylalanine hydroxylase (PAH), de son cofacteur essentiel : la tétrahydrobioptérine (THB ou BH4) et des ions ferreux (Fe^{2+}). (3)

La production de Tyr est l'étape terminale du métabolisme normal de la Phe, catalysée par le PAH. À son tour, la Tyr participe à un réseau de processus biologiques. De nombreux métabolites, dont les catécholamines, la mélanine et les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine et thyroxine), sont impliqués dans ce réseau (fig 15) (26).

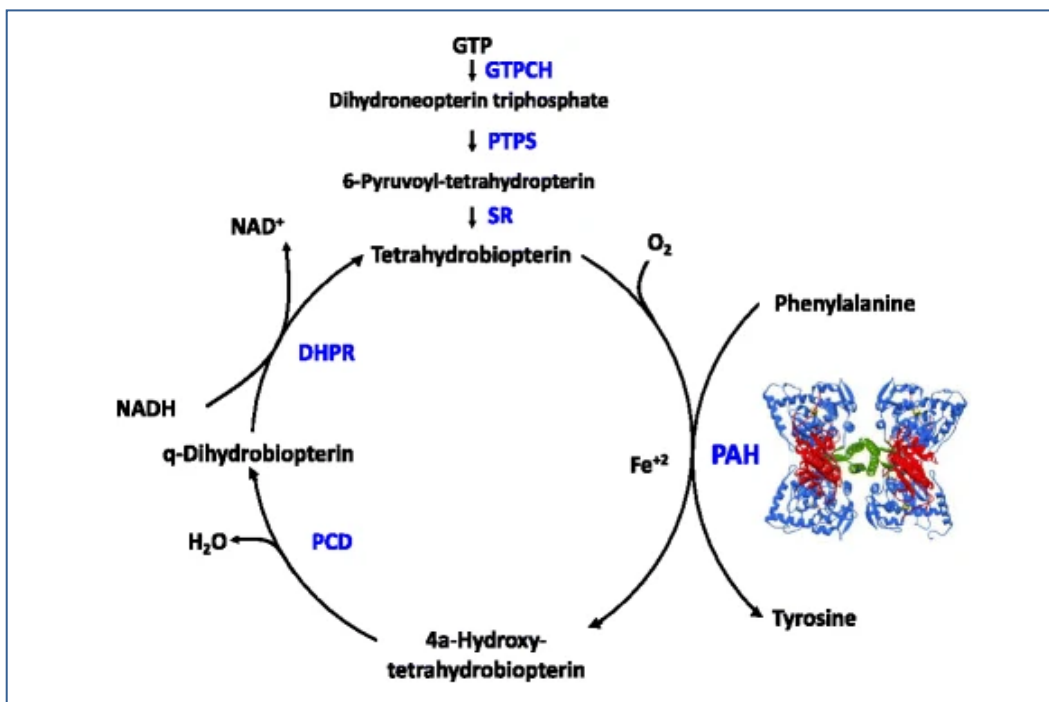


Figure 14: Système d'hydroxylation de la phénylalanine.

BH4 : tétrahydrobioptérine ; DHPR : dihydroptéridine réductase ; GTP : guanosine triphosphate ; GTPCH : GTP cyclohydrolase I ; Phe : Phénylalanine ; PAH : phénylalanine hydroxylase ; PCD : phénylalanine carbinolamine-4a-déshydratase ; PTPS : 6 pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ; SR : sépiaptérine réductase. (33)

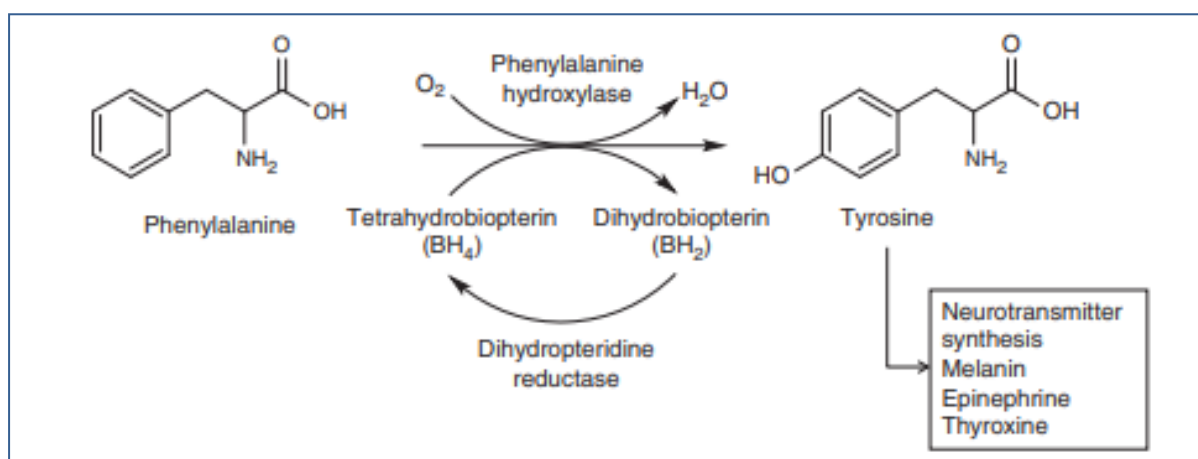


Figure 15: Production de la Tyrosine et ses différents métabolites .(34)

1.1 La phénylalanine hydroxylase PAH :

La phénylalanine hydroxylase (PAH, phénylalanine 4-monooxygénase) est une enzyme à expression purement hépatique (35) ; elle catalyse la première étape de la dégradation de la L-phénylalanine (Phe) via son hydroxylation en L-tyrosine, et sert à métaboliser l'excès de Phe dans l'alimentation (36) .

La PAH induit la première étape limitante la vitesse du catabolisme de la L-Phe . (37)

La PAH est un membre de la famille des enzymes hydroxylases d'acides aminés aromatiques (AAAH) : appelée classe de mono-oxygénase .

cette classe contient 3 membres : PAH, tryptophane hydroxylase et tyrosine hydroxylase, qui utilisent la tétrahydrobioptérine 4 (BH₄, un cofacteur de la ptéridine) et un fer non héminique pour la catalyse . (26) (38)

Le gène humain de PAH est situé sur le chromosome 12q à la position 23.2. Ce gène contient 13 exons et s'étend sur 90 kb (Kilobases) d'ADN (39) ; la séquence génomique est connue pour coder un ARN messager mature de 2,6 kb (40). Exprimé principalement au niveau hépatique mais également dans le rein et la rate, l'enzyme produite est un polypeptide contenant 452 acides aminés.

La séquence chromosomique complète de la PAH s'étend sur 171 kb, y compris ses régions flanquantes. Dans cette séquence, environ 92 kb comprennent les régions non traduites (UTR), dont 27 kb dans la 5'-UTR, et 65 kb dans la 3'-UTR.

Chez l'homme, l'enzyme PAH existe sous forme de plusieurs isoenzymes différents ; tétramère, dimère et la monomère.

Il a été démontré que les formes homotétramériques et homodimériques des PAH eucaryotes existent dans un équilibre dépendant du pH.

Les deux formes sont catalytiquement actives, ont des cinétiques différentes et subissent des régulations différentes.

Cependant, la protéine monomère PAH de 51,9 kDa contient 3 domaines (fig 16 et 17) : Un domaine de régulation NH₂-terminal : qui représente environ 26 % du total des résidus d'acides aminés (117 résidus) ; un domaine catalytique : qui représente 69 % de la molécule entière (310 résidus) ; et un domaine COOH-terminal : contenant 25 résidus (<6 %) responsable de l'oligomérisation. (26)

L'activité de la PAH est hautement régulée par la phosphorylation réversible, l'activation du substrat et l'inhibition des cofacteurs .

Dans les 30 premiers résidus de la PAH, il existe une séquence autorégulatrice qui comprend la Ser16 (substrat de la protéine kinase dépendante de l'AMPc) et des résidus essentiels à la coopérativité positive par le substrat et à l'effet inhibiteur du BH₄ . (7)

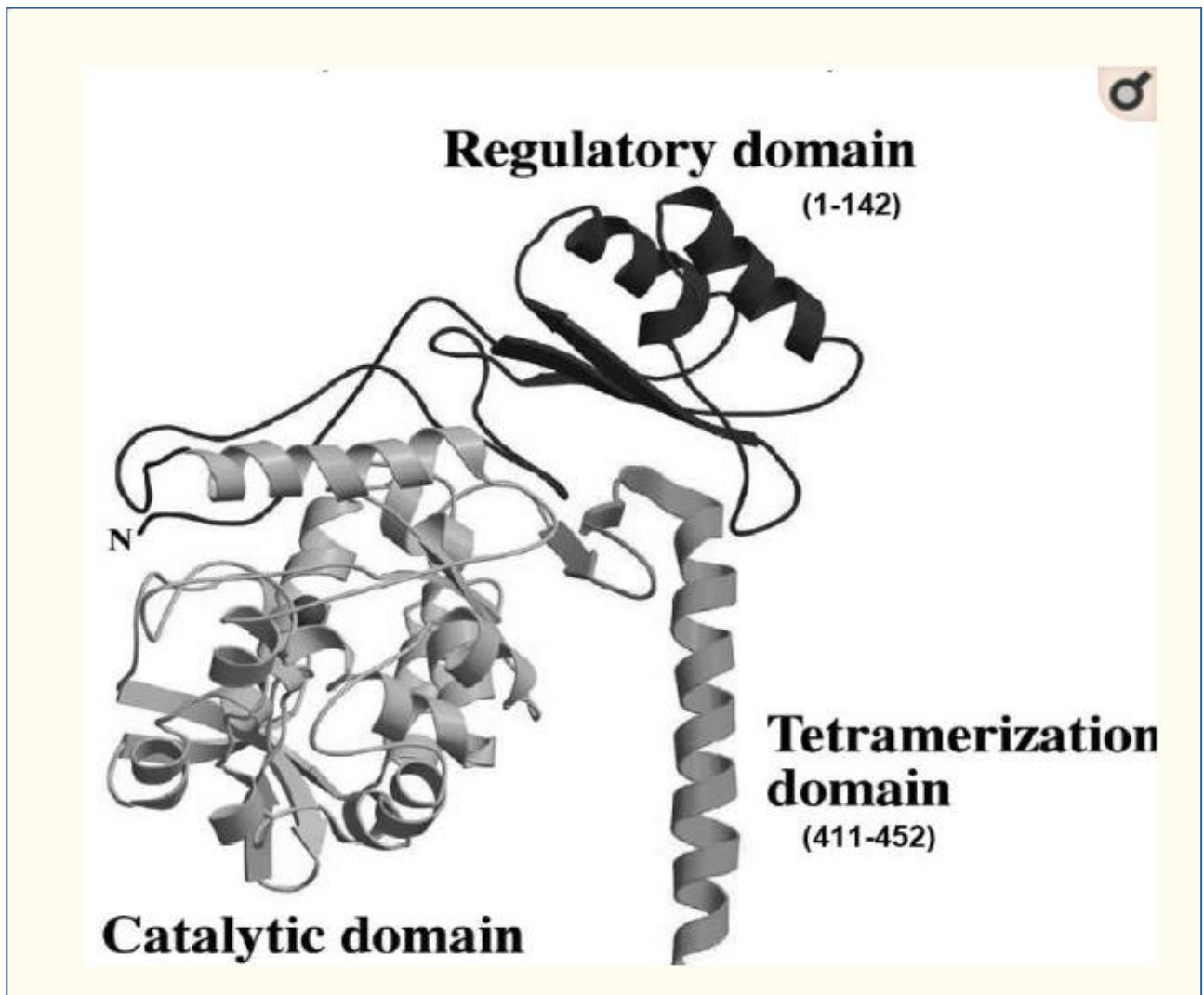


Figure 16: La structure des domaines de la PAH. (8) Chaque sous-unité de la PAH est classée en trois domaines fonctionnels qui sont impliqués dans la régulation, l'activité catalytique et la liaison des sous-unités

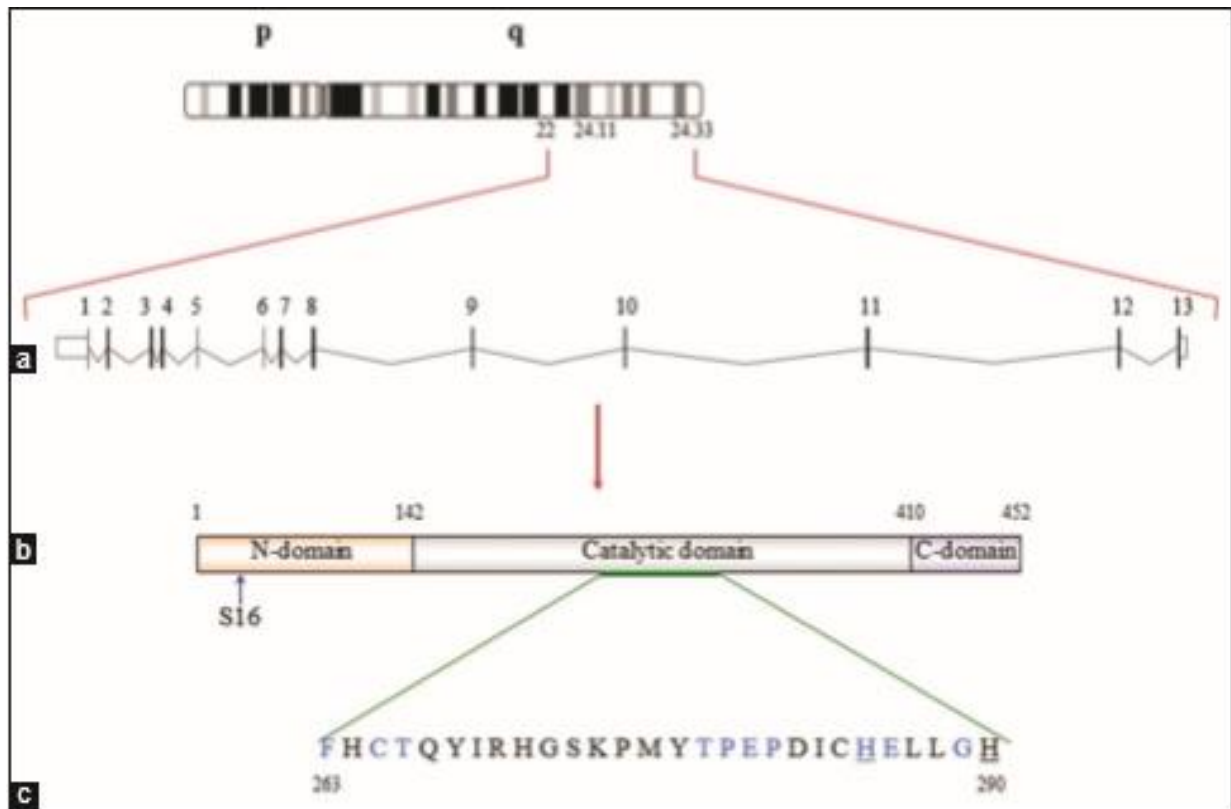


Figure 17: Diagramme de la structure de base du gène de la PAH humaine et de sa protéine codée. (26)

- (a) La structure de base du gène hPAH. Le gène est situé sur le bras long du chromosome 12 (102, 836, 326-102, 917, 603) avec une taille génomique de 79 278 pb. (b) Le transcrit PAH (longueur : 4,122 pb) contient 13 exons qui codent pour l'enzyme PAH de 452 acides aminés. (c) Le domaine catalytique contient un motif de 10 résidus d'acides aminés (en bleu) et 2 résidus (soulignés) responsables de la liaison du BH₄ et du fer ferrique, respectivement.

1.2 - La tétrahydrobioptérine (THB ou BH4) :

La tétrahydrobioptérine est un cofacteur dérivé du guanosine triphosphate (GTP) qui est produit par trois enzymes, notamment : la GTP-cyclohydrolase1 (GTPCH), la 6-Pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS) et la sépiaptérine réductase (SPR). (32)

Durant l'hydroxylation de la phénylalanine par la PAH, et en présence d'oxygène moléculaire (O₂) et de fer (Fe⁺²), la tétrahydrobioptérine (BH₄) est oxydée en un intermédiaire 4a-hydroxy-BH₄, qui est ensuite régénéré en BH₄ via la quinonoïde dihydrobioptérine (qBH₂) par les enzymes carbinolamine-4adéhydratase (PCD) et par la dihydroptéridine réductase (DHPR) dépendante du NADH (3) .

L'homéostasie de la tétrahydrobioptérine est régulée par la voie de biosynthèse de novo, ainsi que par les voies de récupération et de régénération de novo.

La voie de récupération est facilitée par la SPR, l'aldose réductase (AR) et la dihydrofolate réductase (DHFR), tandis que la voie de régénération est régulée par la dihydroptéridine réductase (DHPR) et la ptérine-4a-carbinolamine déshydratase (PCD).

La présence de diverses voies alternatives maintient l'homéostasie de la BH₄ et reflète l'importance de la BH₄ dans l'organisme. (32)

Il est important de noter que la BH₄ est conjointement le co-facteur de plusieurs enzymes (Fig 18) :

- La BH₄ agit comme un cofacteur pour la PAH dans l'hydroxylation de la Phe en tyrosine, émergeant de la réaction sous forme de 4a-

hydroxy BH4 et une voie de recyclage impliquant deux enzymes restaure la BH4 via un intermédiaire qinonoïde dihydrobioptérine .

- Elle est aussi le cofacteur de réactions enzymatiques catalysées par deux autres enzymes impliquées dans l'hydroxylation d'acide aminés aromatiques : la tyrosine 3-hydroxylase (TH) convertissant la tyrosine en acide 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) et la tryptophane 5-hydroxylase (TPH) permettant de convertir le tryptophane en sérotonine. (41)
- La BH4 sert également de catalyseur à l'oxyde nitrique synthase (NOS) lors de la synthèse de la molécule messagère oxyde nitrique : Les NOS sont au nombre de trois : la NOS endothéliale (eNOS), la NOS neuronale (nNOS) et la NOS inducible (iNOS) (32)

De plus, la BH4 catalyse l'hydroxylation de l'alkylglycérol par l'alkylglycérol monooxygénase. (26)

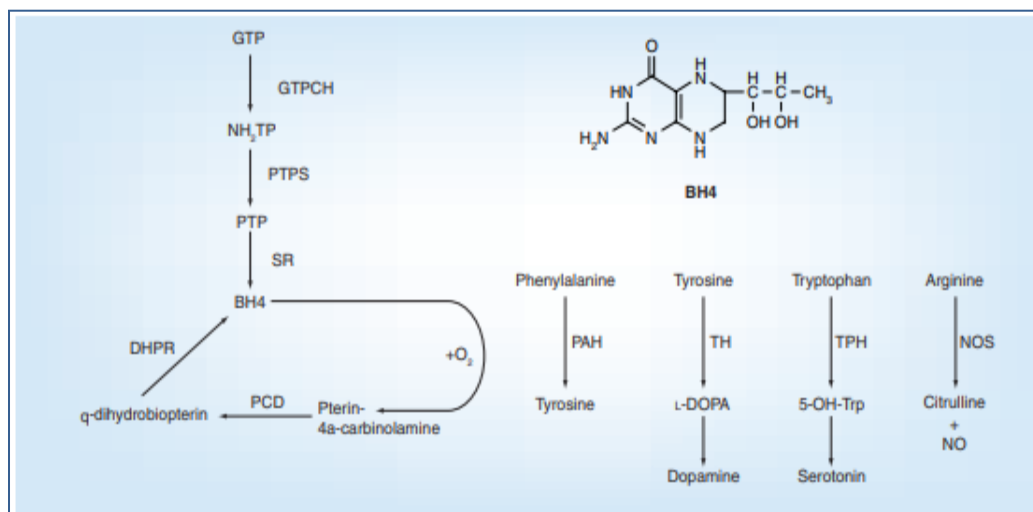


Figure 18: Métabolisme et fonctions de la tétrahydrobioptérine (BH4) (42)

2 : Les voies mineures :

Un dysfonctionnement de l'enzyme phénylalanine hydroxylase ou d'un apport insuffisant de tétrahydrobioptérine entraîne des quantités excessives de phénylalanine et un détournement ultérieur de l'acide aminé vers des voies métaboliques secondaires . Ce trouble est connu sous le nom de phénylcétonurie (Fig 19) . (43)

Ces voies métaboliques alternatives sont moins importantes, prennent le relais et comprennent initialement la transamination de la Phe dans sa chaîne latérale alanine pour former l'acide phénylpyruvique ou phenylpyruvate (une cétone qui donne son nom à la maladie (43)), catalysée par l'enzyme phénylalanine (histidine) transaminase. Comme cette réaction est activée par le substrat, elle devient plus importante en cas de taux sanguins élevés de Phe, présente principalement dans le foie. (31)

L'acide phenylpyruvique est convertie à son tour en plusieurs métabolites tels que la phényllactate, la phénylacétate (dégage une odeur distinctive de moisi (43)) et l'o-hydroxyphénylacétate qui sont excrétés dans les urines (fig 20) . (8)

La PHE peut également subir une décarboxylation en phényléthylamine, bien qu'à des taux faibles, sous l'action de la phénylalanine décarboxylase. (31)

les voies mineures de la phénylalanine s'avèrent quantitativement plus critiques lorsque la phénylalanine n'est pas transformée en tyrosine, qui est la véritable voie du catabolisme de la phénylalanine (30)

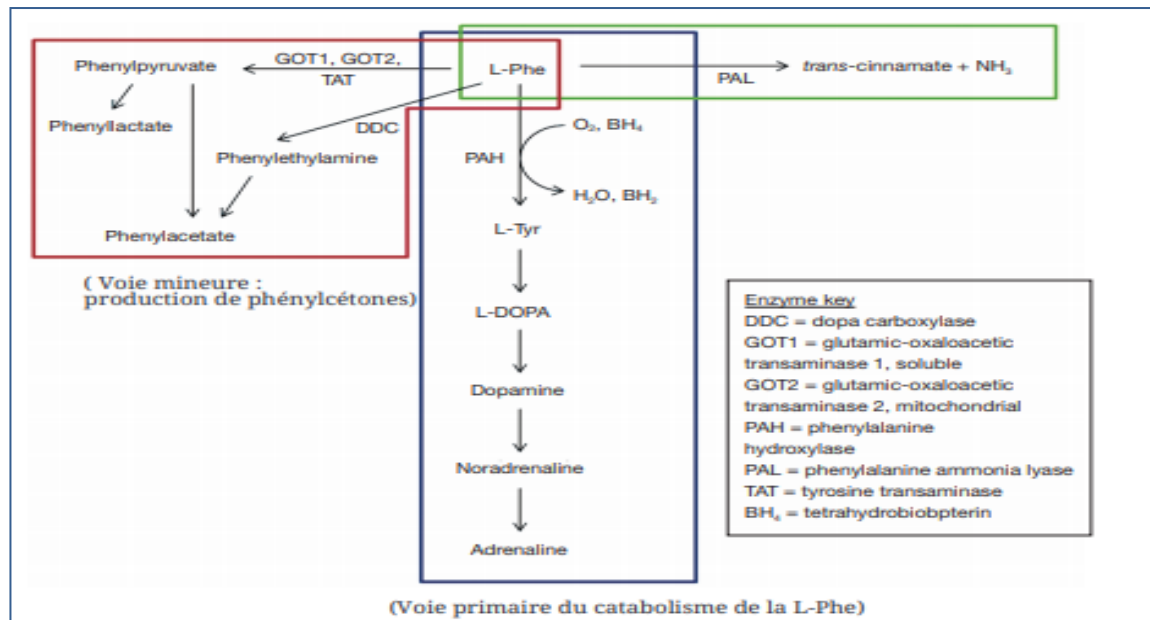


Figure 19: Voie métabolique de la phénylalanine (Phe).

"La voie primaire (encadré bleu) est la conversion catalytique de la L-Phe en L-Tyr par la phénylalanine hydroxylase (PAH). Dans la phénylcétonurie (PCU), la déficience de l'enzyme PAH conduit à la production de phénylcétones par une voie alternative (encadré rouge).. (44)

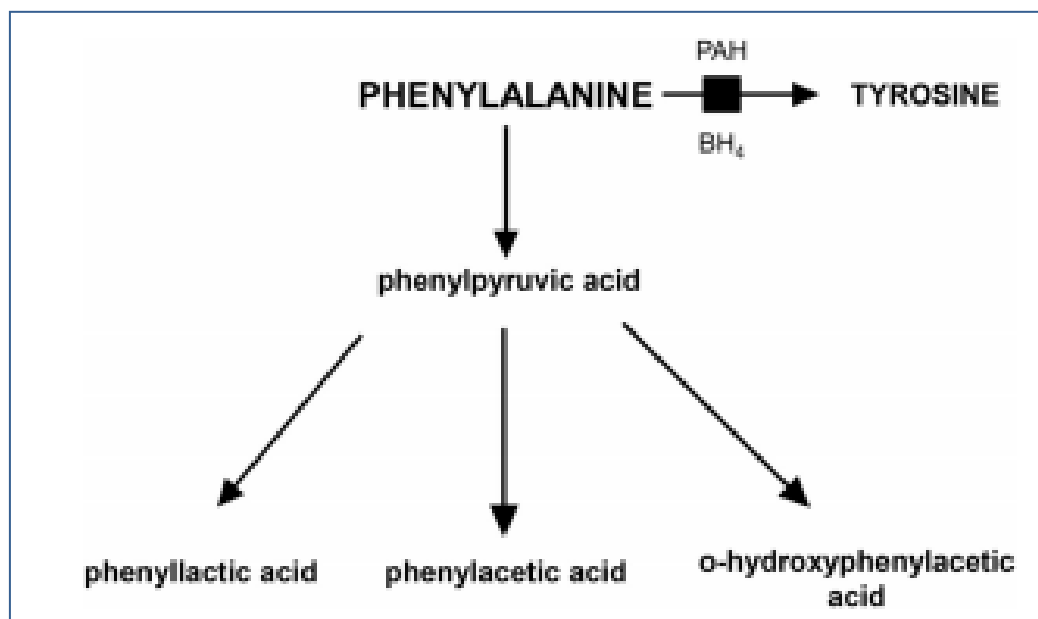


Figure 20: Les différents métabolites de l'acide phénylpyruvique (45)

D : LES ANOMALIES DU METABOLISME :

1 : Anomalie de la PAH :

Les phénotypes du défaut de la PAH sont déterminés en mesurant les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine pendant que les nourrissons sont nourris avec un régime normal contenant au moins 500 mg/j de phénylalanine pendant 5 jours consécutifs.

On distingue trois différents types de phénotypes selon le taux plasmatique de PHE (fig 21) :

- PCU classique ou typique
- PCU atypique
- Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP)

Les patients présentant la forme classique ou typique de la PCU ont des taux de phénylalanine supérieurs à 1200 $\mu\text{mol/L}$ et les patients atteints de PCU atypique ont des taux compris entre 600 et 1200 $\mu\text{mol/L}$ tandis que les patients atteints d'HMP ont des niveaux 120 et 600 $\mu\text{mol/L}$. (46)

Cette classification a été simplifiée dans le consensus européen publié en 2018, définissant deux groupes de patients avec un seuil à 360 $\mu\text{mol/L}$ pour différencier la PCU ($[\text{Phe}] \geq 360 \mu\text{mol/L}$) de l'hyperphénylalaninémie modérée ($[\text{Phe}] < 360 \mu\text{mol/L}$)

Les patients atteints de la PCU classique et atypique nécessitent une prise en charge thérapeutique (régime contrôlé en Phé et/ou traitement par BH4), tandis que les patients atteints de l'HMP se développeront normalement sans traitement, ne nécessitant qu'une surveillance (47) .

Le régime restrictif en Phe, généralement complété par une formule métabolique d'acides aminés essentiels, reste le traitement clé de la déficience en PAH (48).

Le déficit en PAH est la cause de 98% des hyperphénylalaninémies détectées en période néonatale. Dans 2% des cas, il résulte soit d'un déficit de synthèse ou de recyclage du cofacteur de l'enzyme, la BH4, soit d'un déficit en DNAJC12, protéine chaperonne de la PAH mais aussi des tyrosine et tryptophane hydroxylases . Ces déficits conduisent à une hyperphénylalaninémie plus ou moins associée à un déficit en neurotransmetteurs. Elles ont été initialement dénommées «phénylcétonurie maligne» car le traitement diététique n'empêchait pas la dégradation neurologique . (24)



Figure 21: Les différents phénotypes de la PCU en fonction de taux sanguin de phénylalanine (47)

2 : Déficit en BH4, mécanismes d'action de la BH4 dans la PCU, et défauts biochimiques associés :

Les déficiences en BH4, un groupe hétérogène de maladies neurologiques autosomique récessive, peuvent se présenter phénotypiquement avec ou sans troubles de l'Hyperphénylalaninémie (HPA) .

Elles affectent soit tous les organes, y compris le SNC, soit uniquement le système HPA hépatique périphérique, et elles se présentent avec les symptômes typiques des déficiences en catécholamines et en sérotonine.

Des signes anormaux peuvent être observés pendant la période néonatale (p. ex. mauvaise succion, diminution des mouvements spontanés, hypotonie), mais les symptômes sont généralement observés vers l'âge de 4 mois.

La déficience en BH4 se manifestant par l'HPA peut être causée par des mutations dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans sa biosynthèse ou sa régénération (BH4).

La déficience en dihydroptéridine réductase (DHPR) est la forme la plus grave de déficience en BH4, probablement due à l'accumulation de dihydrobioptérine potentiellement neurotoxique.

La BH4 est également liée aux voies du folate, car les patients atteints d'un déficit en DHPR présentent une déplétion en acide 5-méthyltétrahydrofolique dans le SNC, et la substitution par l'acide folinique est obligatoire. (49)

- Le déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR) et Le déficit en ptérine-4 α -carbinolamine déshydratase (PCD) peuvent nécessiter une limitation en protéines si le traitement par BH4 est insuffisant pour assurer l'équilibre métabolique par contre Le déficit en guanosine triphosphate cyclohydrolase

(GTPCH), Le déficit en pyruvoyl-tétrahydrobioptérine synthase (PTPS) et Le déficit en sépiaptérine réductase (SR) ne nécessitent pas de traitement diététique. (47)

Les troubles du métabolisme du BH4 sont systématiquement exclus par l'analyse du profil de la ptéridine dans l'urine et la mesure de l'activité de la dihydroptéridine réductase dans les érythrocytes. Dans quelques cliniques, un test de charge en BH4 par voie orale (20 mg/kg) est utilisé pour dépister rapidement les défauts de synthèse de la BH4 et éventuellement pour tester la réactivité à la BH4 chez certains patients atteints de PCU atypique. (50)

Caractéristiques cliniques :

Sans dépistage et sans prise en charge rigoureuse, la PCU entraîne une symptomatologie qui dépend de l'importance de la concentration plasmatique en Phe. Les manifestations de la maladie sont nombreuses et sont dominées par une atteinte du système nerveux, des troubles psychiques et comportementaux . A côté de cette symptomatologie neuro-psychiatrique prédominante, il existe également une atteinte cutanéophanérienne .

1 : Atteinte neurologique :

L'histoire naturelle de la phenylcetonurie non traitée consiste en une déficience neurologique progressive et irréversible pendant l'enfance (51) .

À la naissance et pendant les premières semaines de vie, les enfants atteints de PCU semblent en bonne santé. Les premiers symptômes apparaissent entre 2 et 6 mois de vie chez les enfants sans traitement diététique (23).

Les signes d'atteinte pyramidale sont fréquents. Ils prédominent dans les membres inférieurs, surtout distalement, sous la forme d'une hyperréflexie et d'une tendance à l'hypertonie spastique qui perturbent la marche (52).

Seuls un diagnostic précoce et un traitement immédiat peuvent éviter à ces enfants de développer des troubles neurologiques graves, avec un retard mental progressif et souvent sévère associé à une microcéphalie (23).

La PCU est considérée comme la première cause spécifique de retard mental. En l'absence de traitement, un retard mental grave ($QI < 50$) se développe. Des paroxysmes épileptiformes de crises et d'absences surviennent chez 50 % des patients et sont résistants au traitement anticonvulsivant. Dans le même temps, une activité épileptique sur l'électroencéphalogramme est enregistrée chez 85-90% des patients. D'autres troubles neurologiques : ataxie, hyperkinésie, parésie de type central sont également possibles. (25)

Des altérations de la motricité fine peuvent survenir en raison d'élévations persistantes des taux sanguins de Phe comme une perte de dextérité des mains et des tremblements . La maladresse n'est pas un symptôme rare. Une chorée, c'est-à-dire des mouvements incontrôlés et involontaires, a également été observée. (48)

D'autres troubles peuvent apparaître plus tard dans la vie, notamment des réflexes tendineux profonds exagérés et une paraplégie ou une hémiplégie. (53)

2 : Atteinte psychiatriques :

Les enfants atteints de PCU non traités présentent des symptômes psychiatriques et un fonctionnement émotionnel et comportemental perturbé, comme le montre le tableau 1. Cette symptomatologie comprend principalement des troubles psychotiques, TROUBLE DU SPECTRE autistique et un trouble déficitaire de l'attention avec agressivité et hyperactivité. Parmi les autres symptômes psychiatriques figurent les troubles d'humeur dépressive, diverses phobie/anxiété, une faible estime de soi et un trouble de mémoire qui se manifestent principalement au cours des troisième et quatrième décennies de la vie, ainsi qu'un retard de compétence sociale et des difficultés scolaires (54) (55). Les troubles du sommeil sont fréquents. Ils tendent à s'atténuer après l'adolescence(52).

Tableau 1 : Manifestations psychiatriques, émotionnelles et comportementales de la phénylcétonurie (55)

Personnes non traitées	Enfants et adolescents traités précocement
* troubles psychotiques * Les attitudes autistiques * Hyperactivité * Agressivité * Anxiété * Humeur dépressive * Altération des compétences sociales associée à une déficience intellectuelle profonde * Retrait social	* Problèmes d'attention * Problèmes scolaires * Moins de motivation pour la réussite * Baisse de la compétence sociale * Baisse de l'autonomie * Faible estime de soi

Dans la seconde moitié de la vie, l'enfant peut rapporter un déficit intellectuel important et un retard progressif dans le développement psychomoteur : les enfants cessent de répondre lorsqu'on leur adresse la parole, de reconnaître leur mère, ne fixent pas les yeux et ne réagissent pas aux jouets lumineux, il tardent à tenir la tête, se mettre debout, se tourner sur le ventre, s'asseoir et marcher ainsi qu'une difficulté pour rattraper finement les petits objets (23)(25) . Tous ces enfants présente en outre, quel que soit leur niveau intellectuel, des déficits caractéristiques : troubles du langage, troubles instrumentaux touchant au contrôle de la motricité fine, maladresse avec ambidextrie, tremblements, qui retentissent sur les apprentissages lexiques et graphiques . Ces déficits se stabilisent généralement après l'enfance, mais plus le diagnostic, le régime et la prise en charge psychoterapique est tardif, plus ils sont irréversibles (56) .

La PCU est un exemple de la base biologique d'un dysfonctionnement psychiatrique médié par des facteurs psychosociaux. La dopamine, la norépinéphrine et la sérotonine interagissent dans le système nerveux central et participent toutes à la régulation de l'humeur, des émotions et de la cognition. Le cortex préfrontal est impliqué dans un certain nombre de fonctions cognitives supérieures ainsi que dans le traitement des émotions et la régulation des réponses au stress, et il s'est avéré sensible à des réductions même modestes de la dopamine. Les symptômes dépressifs peuvent résulter d'un dérèglement de l'un ou de tous ces neurotransmetteurs. L'imagerie cérébrale fonctionnelle prouve que le système dopaminergique joue également un rôle dans l'anxiété sociale (55) .

3 : Atteinte cutané-phanérienne

En plus des symptômes touchant le SNC, des modifications physiques surviennent dans la PCU non traitée, mais sont inexistantes si la PCU est dépistée rapidement. Elles se caractérisent par des troubles de phanères et une hypopigmentation qui comprend (fig 22) : une peau pale, des yeux bleus et des cheveux blonds, ou au moins plus clairs que les autres membres de leur famille dû à une synthèse réduite de la mélanine, qui résulte de l'inhibition de la tyrosinase par une augmentation de la phénylalanine(24).

Une diminution du nombre de nævi pigmentaires est également été rapportées. De plus, l'accumulation de phénylpyruvate dans les urines, la sueur et la peau de ces nourrissons peut être à l'origine d'une odeur dite « de paille humide » (56) ou « de souris » ou « de moisi » qui est une odeur assez caractéristique (autrefois, permettait aux médecins de suspecter la maladie).

On estime aussi la présence d'eczéma chez 25% des enfants atteints a type de dermatite atopique avec une prédilection habituelle pour les plis de flexion des bras et des jambes (57). Un syndrome d'atrophodermie de Pasini-Piérini et un syndrome sclérodermiforme cutané (fig 23) à type de morphées en gouttes ou en plaques sont rarement survenus ; les lésions touchent principalement les membres inférieures et le tronc et peuvent être observées sur les membres supérieurs, le visage et les fesses . Enfin, dans des rares cas une keratose pigmentaire peut être observée (58) .



Figure 22: Image d'un enfant atteint PCU montrant : Cheveux blonds et peau pâle_(11)



Figure 23: Enfant atteint de la PCU .

A : Hypopigmentation cutanéophanéarienne B : lésions sclérodermiformes

Images retirées des archives de service de pédiatrie P4, Hôpital d'enfants Rabat



Diagnostic : Dépistage Néonatal



La phénylcétonurie (PCU) est diagnostiquée par les programmes nationaux de dépistage néonatal . (7)

1 .PRINCIPES DU DEPISTAGE NEONATAL :

Le dépistage néonatal est une procédure de dépistage de masse destinée à couvrir tous les nouveau-nés d'un pays afin de détecter une ou plusieurs maladies, généralement héréditaires, à des fins de prévention secondaire. Il fait partie du dépistage général de l'ensemble ou d'une partie spécifique de la population. (59)

En 1968, Wilson et Jungner ont publié dix principes pouvant être utilisés pour l'inclusion d'une affection dans le dépistage néonatal :

1. L'affection recherchée doit être un problème de santé important .
2. Il doit exister un traitement accepté pour les patients atteints des maladies reconnues
3. Des moyens de diagnostic et de traitement doivent être disponibles.
4. Il doit y avoir un stade latent ou symptomatique précoce reconnaissable.
5. Il doit y avoir un test ou un examen approprié.
6. Le test doit être acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de l'affection, y compris l'évolution d'une maladie latente à une maladie déclarée, doit être bien comprise.
8. Il doit y avoir un accord sur les personnes à traiter en tant que patients .
9. Le coût de la recherche de cas (y compris le diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles pour les soins médicaux dans leur ensemble.

10. La recherche de cas doit être un processus continu et non un projet "une fois pour toutes". (60)

Actuellement, cinq maladies génétiques répondent aux principes du dépistage néonatal de masse :

- la phénylcétonurie depuis 1972 .
- l'hypothyroïdie depuis 1978 . * l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995.
- la drépanocytose depuis 1995 .
- la mucoviscidose depuis 2002 . (61)

En 1972, grâce aux efforts du Professeur Jean Frézal, le dépistage systématique de la PCU a été introduit en France dans le cadre de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE).

La France a été le premier pays à introduire ce programme de dépistage systématique. Il a ensuite été introduit aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en Australie, en Autriche, en Nouvelle-Zélande, en Allemagne et en Suisse, et le sera bientôt aux Pays-Bas et en Espagne. Cela a été rendu possible par une étude menée par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis, qui a conclu, après une analyse des risques et des avantages, que le dépistage systématique était bien adapté.

Au Maroc, aucun programme de dépistage systématique de la phénylcétonurie chez le nouveau-né n'a été mis en place, ce qui explique le nombre élevé de handicaps. Ceci attire l'attention des autorités sanitaires et des sociétés professionnelles du Maroc sur l'importance de la mise en place d'un

dépistage néonatal systématique au niveau national afin de réduire un grand nombre de déficits mentaux et autres morbidités. (11)

Le dépistage néonatal permet donc de détecter les nouveau-nés à risque pour un trouble particulier, mais ne fournit pas de diagnostic définitif. C'est la raison pour laquelle il convient de poser un diagnostic de confirmation, généralement en suivant un algorithme de diagnostic, pour tous les cas suspects (fig 24).

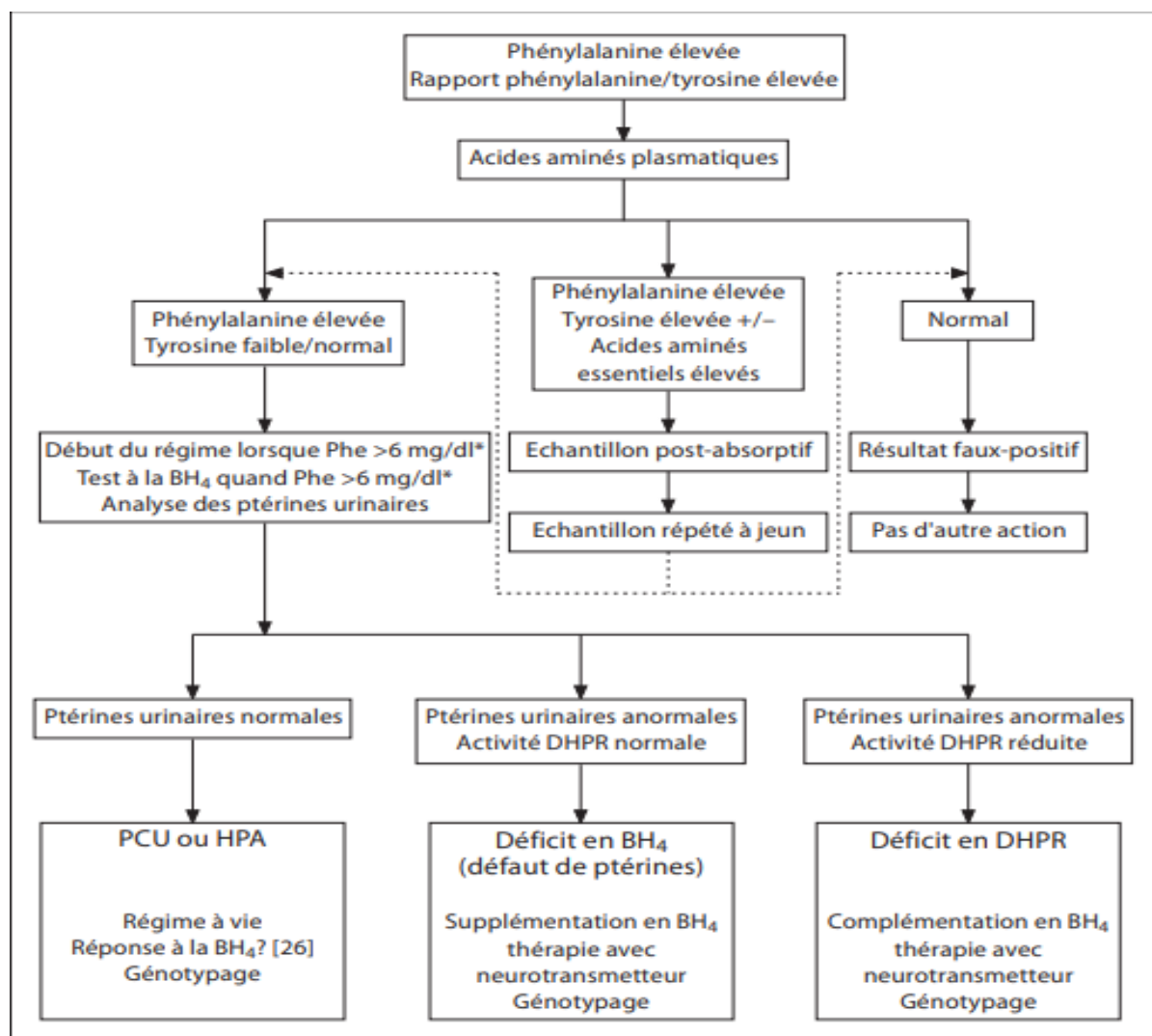


Figure 24:Algorithme de dépistage de la PCU chez le nouveau-né. (62)

2. TECHNIQUE DU DEPISTAGE : LE TEST DE GUTHRIE

2.1. Historique

Le nom du test de Guthrie est une reconnaissance du travail de pionnier de Robert Guthrie qui a réalisé le premier dépistage de la phénylcétonurie à la fin des années 1960 en utilisant des échantillons de sang sur du papier filtre obtenus en piquant le talon d'un nouveau-né le deuxième jour de sa vie pour obtenir quelques gouttes de sang (fig 25) . Il est bien connu que les efforts de Guthrie ont été motivés par le diagnostic de phénylcétonurie chez sa nièce atteinte de PCU. En outre, avec l'introduction d'un système de collecte et de transport des échantillons de sang sur papier filtre, un dépistage génétique rentable à grande échelle est devenu possible.

Le test de Guthrie, également connu sous le nom de test d'inhibition bactérienne de Guthrie, est un test médical effectué sur les nouveau-nés pour détecter la phénylcétonurie . Bien que largement accepté aux États-Unis à la fin des années 1960, le test n'était pas utilisé dans une grande partie du Royaume-Uni, où seul le test au chlorure ferrique était utilisé. Cette situation a perduré jusqu'à ce que la supériorité du test d'inhibition soit prouvée et qu'en 1970, le test soit largement mis en œuvre au Royaume-Uni. Depuis lors, le test est devenu populaire en Amérique du Nord et en Europe, où il constitue l'un des principaux tests de dépistage néonatal.

Aujourd'hui, cette technique de dépistage n'est plus utilisée.



Figure 25: Prelevement du sang sur une carte Guthrie obtenus en piquant le talon d'un nouveau-né (62)

2.2. Réalisation

Le test de Guthrie est un test semi-quantitatif conçu pour détecter des taux sanguins élevés de phénylalanine, en utilisant la capacité de la phénylalanine à faciliter la croissance bactérienne dans un milieu de culture contenant un inhibiteur. Une goutte de sang est généralement obtenue en piquant le talon des nouveau-nés au deuxième ou troisième jour de leur vie.

Le sang est recueilli sur un morceau de papier filtre. Le petit disque du papier filtre est découpé et placé sur une plaque de gel d'agar contenant du *Bacillus subtilis* et de la B-2-thiénylalanine. Le gel d'agar est capable de supporter la croissance bactérienne mais la B-2-thiénylalanine l'inhibe. Cependant, en présence de phénylalanine supplémentaire lixiviée du disque de papier filtre imprégné, l'inhibition est surmontée et les bactéries se développent. En un jour, la croissance bactérienne autour du disque de papier est visible à l'œil nu (fig 26). La quantité de croissance, mesurée par le diamètre de la colonie, est à peu près proportionnelle à la quantité de phénylalanine dans le sérum. Le résultat est lu en comparant le diamètre de la colonie de chaque disque échantillon aux colonies d'une série de disques de référence avec un contenu standard de phénylalanine inclus sur chaque grande plaque.



Figure 26 :La plaque d'essai d'inhibition bactérienne montrant la croissance bactérienne autour du disque. (9)

3 .DIAGNOSTIC ISSU DU DEPISTAGE NEONATAL

Le diagnostic est posé lors du dépistage systématique de la PCU chez le nouveau-né, qui repose sur le dosage de la Phe à partir d'un échantillon de sang prélevé sur une carte buvard entre le deuxième et le troisième jour de vie.

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

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

Fondamentalement, deux conditions sont possibles :

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

- Dosage des acides aminés et réalisation d'un bilan hépatique pour le diagnostic différentiel.
- Génotypage .
- Réalisation du test de charge en BH4 si la valeur de contrôle est supérieure à 360 $\mu\text{mol/L}$.

Ces tests, que nous décrivons ci-dessous, sont généralement pratiqués lors d'une hospitalisation ou selon l'organisation locale, en ambulatoire ou en hôpital de jour (63).

3.2. Les tests réalisés

3.2.1 Dépistage des déficits du métabolisme de BH4

❖ Principe du dépistage :

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

- Analyse des ptérines urinaires (néoptérine et bioptérine) pour le déficit en GTP-cyclohydrolase et en bioptérine synthétase.
- Analyse spécifique de l'activité enzymatique de la DHPR dans le sang pour le déficit en dihydroptéridine réductase. (64)

a. Analyse des ptérines dans l'urine et le DBS (Tache de sang sèche)

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

À l'exception du déficit en GTPCH et en DHPR, chaque déficit en BH4 présente un profil de ptérine spécifique . Déficit en GTPcyclohydrolase I (GTPch) révèle une bioptérine et une néoptérine faibles (dans la DBS et l'urine). Dans le cas du déficits en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS), la néoptérine est très élevée et la bioptérine faible (DBS et urine). Dans le cas du Déficit en ptérine-4-alpha-carbinolamine déshydratase (PCD), la primaptérine est élevée dans les urines, tandis que la bioptérine a été signalée comme étant faible à normale, et la néoptérine normale à élevée. La primaptérine n'est pas élevée dans les autres deficit en BH4 et ne peut pas être détectée de manière fiable dans les DBS. Dans le cas du déficit en dihydroptéridine réductase (DHPR), aucun schéma cohérent des niveaux de bioptérine et/ou de néoptérine dans les DBS ou les urines n'a été documenté

Il faut savoir que l'analyse dans les urines est plus sensible que dans les DBS, et que les profils pathologiques évocateurs du deficit en PCD et en sépiaptérine réductase (SRD) ne peuvent être détectés que dans les urines. En cas de suspicion clinique, la sépiaptérine dans l'urine doit être demandée séparément. (65)

b. Analyse de l'activité enzymatique de la dihydroptéridine réductase DHPR

b.1 : Description de la DHPR

La dihydroptéridine réductase (DHPR) est l'une des enzymes clés pour maintenir l'approvisionnement de l'organisme en tétrahydrobioptérine (BH4), un cofacteur essentiel pour les hydroxylases des acides aminés aromatiques.

Cette enzyme est codée par le gène de la quinoïde dihydroptéridine réductase (QDPR). Les variants pathogènes bialléliques de ce gène entraînent une HPA déficiente en BH4, accompagnée d'une déficience sévère en amines biogènes. Le déficit en DHPR est la deuxième forme la plus courante du déficit en BH4. (26)

Elle s'agit d'une maladie grave, généralement asymptomatique pendant la période néonatale, mais qui peut être traitée si elle est diagnostiquée tôt, répondant ainsi aux principaux critères du dépistage néonatal.

b.2 Diagnostic :

Seuls 3 à 5 ml de sang périphérique obtenus à partir de taches de carte de Guthrie sont nécessaires pour mesurer l'activité de la DHPR dans les érythrocytes . Ce test est le moyen le plus simple et le plus rapide de confirmer ou non la maladie. Il est basé sur le suivi spectrophotométrique de la formation de ferro-cytochrome C dans une réaction couplée, comme représenté dans la (fig 27).

L'enzyme présente dans les taches de sang séché est suffisamment stable pour que l'échantillon soit envoyé par courrier à un laboratoire central, où le test peut être automatisé.

L'activité de la DHPR a également été détectée dans d'autres cellules, notamment les leucocytes, les lymphocytes, les plaquettes, les fibroblastes en culture et les amniocytes, par des méthodes plus laborieuses et plus longues. (67)

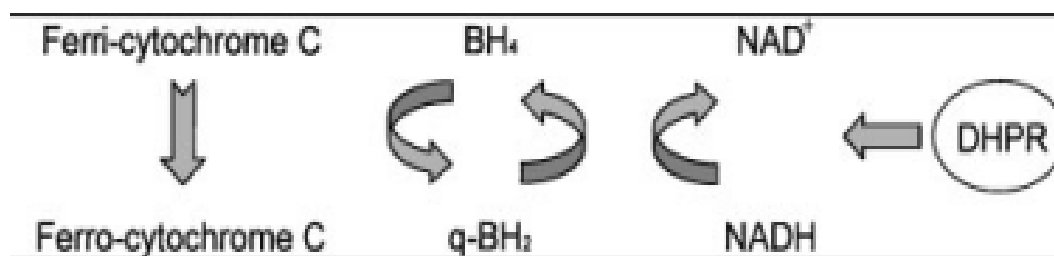


Figure 27: Dosage de l'activité DHPR dans les érythrocytes (67)

3.2.2 Bilan hépatique et dosage des acides aminés

a. Description

Les tests de la fonction hépatique et les analyses des acides aminés représentent un moyen de diagnostic différentiel pour HPA secondaire. (63)

b. Techniques de dosage et de quantification

Diverses méthodes analytiques peuvent être appliquées pour le contrôle quantitative et semi-quantitative de la teneur en phénylalanine des gouttes de sang séché. (62)

b.1 : Spectrométrie de masse en tandem :

A la fin des années 1990, La spectrométrie de masse en tandem a été introduite pour le dépistage des nouveau-nés à partir de taches de sang séché. (68)

L'application de la MS/MS au DNN permet de dépister rapidement sur un même échantillon un nombre important de métabolites et donc un grand nombre de maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés, des acides organiques et des acides gras. Ce DNN par MS/MS est basé sur la détection d'acides aminés et d'acylcarnitines qui s'accumulent lors du blocage métabolique. (61)

La sensibilité du diagnostic de l'hyperphénylalaninémie par MS/MS est supérieure à celle des autres techniques analytiques. La mesure du rapport phénylalanine/tyrosine peut aider à distinguer les cas faussement positifs des hyperphénylalaninémies liées à la PCU. (62)

C'est actuellement la technique de dépistage néonatal la plus pratiquée dans le monde. Il convient de noter que cette technique présente de multiples avantages : préparation simple des échantillons, temps d'analyse plus court et quantification précise à l'aide de normes internes. Le principal inconvénient est le coût de son investissement initial. (68)

b.2 : Technique Fluorimétrique

L'analyse fluorométrique est un test quantitatif fiable et automatisé, qui produit moins de résultats faussement positifs que le test d'inhibition bactérienne . (53)

Pour la détection de la phénylcétonurie, la phénylalanine est déterminée dans la majorité des laboratoires par la méthode fluorométrique manuelle. Cette technique est basée sur la méthode de Mc Caman et Robin (1962), fondée sur la formation d'un composé fluorescent lorsque la phénylalanine est chauffée à pH 5,8 en présence de ninhydrine et de dipeptide . (69)

b.3 : technique de chromatographie liquide haute performance :

La technique HPLC est la méthode de dépistage quantitatif la plus utilisée pour des substances chimiques différentes et particulières, en particulier pour le diagnostic des troubles du métabolisme innés. Elle est choisie pour sa rapidité et sa spécificité, et parce qu'elle permet la quantification simultanée de plusieurs marqueurs biochimiques à partir de petits volumes d'échantillons. Cette méthode, qui utilise l'évaluation du taux de phénylalanine et du rapport phénylalanine/tyrosine, réduit les résultats faussement positifs. (70)

Avec l'avancement des plateformes technologiques analytiques, différentes techniques avancées ont été développées ; la CLHP couplée à la spectrométrie de masse (CL/SM) est maintenant utilisée pour le diagnostic des acides aminés. Des tests sur papier pour la PCU ont également été développés car ils sont rentables. Pour l'analyse mutationnelle du gène PAH, le séquençage de nouvelle génération (NGS) est rentable, nécessite moins de temps et convient au conseil génétique des parents basé sur des preuves. (71)

3.2.3 Génotypage

Le gène humain du PAH est situé sur le chromosome 12q23.1, s'étend sur ~100 kb et est constitué de 13 exons. Seuls environ 25 % des génotypes du PAH humaine sont homoalléliques, ce qui rend difficile les corrélations entre le génotype et le phénotype. Plus de 600 mutations ont été décrites. La déficience en PAH est un trouble multifactoriel qui nécessite à la fois une exposition alimentaire aux PHE et une déficience génétique de l'activité des PAH. Les individus présentant des génotypes de mutation HAP similaires peuvent présenter des phénotypes différents. Cependant, le génotype spécifique du PAH d'un individu reste le principal déterminant du phénotype métabolique (72). Une analyse mutationnelle doit être réalisée chez tous les nourrissons présentant une PHE élevée afin de fournir des informations susceptibles d'influencer l'étendue de la restriction alimentaire de la PHE et la probabilité de réponse à une supplémentation en cofacteur (BH4 ; saproptérine), les résultats étant communiqués aux bases de données de la PHE. (73) (74)

3.2.4 Test de charge au BH4 :

a. Descriptions :

Le test de charge en BH4 a été initialement utilisé pour distinguer les patients présentant des taux élevés de phénylalanine dus à un déficit en PAH des patients présentant des taux élevés de Phe dus à un déficit en BH4 (défauts enzymatiques dans la biosynthèse ou la régénération du cofacteur BH4). Le test de charge est un outil supplémentaire utile pour la détection précoce des déficiences en BH4 et il a été utilisé en Europe pendant près de 30 ans. En outre, ce test permet de détecter les patients atteints de PCU réagissant à l'administration de BH4.

La détection des patients atteints de PCU sensibles à la BH4 est importante car certains patients atteints de PCU bénéficient de l'administration orale de BH4 (dichlorhydrate de saproptérine) en ce sens que leur taux sanguin de Phe diminue ou même se normalise sous traitement pharmacologique par BH4 (Kuvan®). (75)

b. Modalités pratiques :

❖ Test néonatal :

Le principe de ce test est le suivant :

- Une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un nourrisson présentant un taux de Phe > 360 µmol/L ou 6,0 mg/dL avant régime.
- Préparation de la BH4 : un comprimé de Kuvan (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2 ml/kg.
- Détermination de la Phe aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h.

❖ Test tardif :

- Le test doit être pratiqué uniquement chez les patients ayant une indication à être traités : (taux non traité supérieur à 360 µmol/L jusqu'à l'âge de 12 ans ou supérieur à 600 µmol/L après l'âge de 12 ans).

- Le test doit être exécuté chez les patients dont le génotypage seul ne permet pas de déterminer si le patient est sensible ou non à la saproptérine (Kuvan®) (génotypage non effectué, présence d'au moins une mutation sensible non-BH4 ou de sensibilité inconnue).
- Si les taux sont au-dessus des valeurs cibles pour l'âge, un test de charge en BH4 sera effectué sur une durée de 15 jours.
- Si les taux de Phe sont dans la fourchette souhaitée pour l'âge, un essai thérapeutique sera réalisé avec une dose de 20 mg/kg/j, en augmentant progressivement les apports en Phe jusqu'à dépasser les taux souhaités pour l'âge, afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.
- Dosage de la Phe aux moments (h) suivants : 0, 4, 8, 12, 24 h le premier jour, puis tous les jours le matin sans nourriture pendant une semaine et à J14.

c. Interprétation

Dans la période néonatale, une normalisation avant le point de temps de 8 heures doit faire suspecter une anomalie du métabolisme du BH4 .

Une diminution de la Phe à des niveaux < 360 µmol/L (6 mg/dL) ou < 600 µmol/L (10mg/dL) après l'âge de 12 ans doit faire discuter une thérapie BH4.

Une diminution de la Phe supérieure à 30% de la ligne de base sans normalisation définit une sensibilité partielle à la BH4.

L'intérêt d'un recours à la BH4 doit être étudié au cas par cas, en fonction de l'âge de l'enfant, de l'intensité de la réponse et de l'objectif du traitement.

L'absence d'une diminution du niveau de Phe ou une diminution de moins de 30% du niveau de base définit la non-sensibilité à la BH4 . (63)



Diagnostic différentiel :



I. LES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

A. Les déficits du métabolisme du BH4

Environ 2 % de toutes les élévations du taux de Phe détectées par le dépistage néonatal sont dues à des troubles du métabolisme de la BH4, ce qui souligne l'importance de toujours envisager le diagnostic différentiel pour chaque taux de Phe sanguin, même légèrement élevé.

La fréquence de la déficience en BH4 est plus élevée dans certains pays où le taux de mariages consanguins tend à maintenir la présence de troubles génétiques au sein des familles.

Les déficiences en BH4 sont plus graves que la PCU en ce qui concerne leur réponse à la thérapie et le traitement est sensiblement différent.

Le régime pauvre en phé n'est pas efficace et la substitution précoce par des précurseurs de la dopamine et de la sérotonine, ainsi que par la BH4 synthétique (dichlorhydrate de saproptérine) est cruciale pour un bon résultat.

L'analyse de la DBS ou de l'urine pour la néoptérine et la bioptérine et la mesure de l'activité de la dihydroptéridine réductase (DHPR) dans la DBS est essentielle pour le diagnostic exact et doit être effectuée le plus tôt possible. Un test de charge en BH4 et la mesure des métabolites des neurotransmetteurs, des ptérines et des folates dans le liquide céphalo-rachidien apportent d'autres informations importantes sur la gravité de la maladie. (75)

B. Le déficit en DNAJC12

DNAJC12, a été identifié comme un co-chaperone spécifique de la phénylalanine hydroxylase (PAH) et d'autres hydroxylases d'acides aminés aromatiques. Les protéines DNAJ coopèrent avec les chaperons moléculaires de la famille HSP70 pour contribuer au repliement correct et au maintien de la stabilité intracellulaire de leurs clients. Des mutations autosomiques récessives de la DNAJC12 ont réduit les niveaux de PAH, entraînant une hyperphénylalaninémie (HPA) chez les patients sans mutations de PAH . (76)

Le diagnostic est établi par l'analyse moléculaire du gène DNAJC12 après avoir écarté les autres causes d'hyperphénylalaninémie. (63)

L'histoire naturelle du déficit en DNAJC12 semble pouvoir être prévenue par un traitement visant à corriger les anomalies biochimiques, à savoir la tétrahydrobioptérine et les précurseurs des neurotransmetteurs (L-dopa et 5-hydroxy-tryptophane).

Ce déficit est inclus comme nouveau trouble dans la liste des diagnostics différentiels de l'hyperphénylalaninémie inexplicée dans le cadre du dépistage néonatal de la phénylcétonurie (PCU). (77)

C. Les autres maladies héréditaires du métabolisme

Il s'agit principalement de maladies associées à un dysfonctionnement du foie - dans ces maladies on trouve : La tyrosinémie, la galactosémie, la fructosémie et déficit de la chaîne respiratoire.

II. LES CAUSES NON METABOLIQUES :

Le diagnostic différentiel est basé sur le bilan hépatique et l'aminogramme plasmatique :

- Hyperphénylalaninémie transitoire du prématuré :
L'hyperphénylalaninémie transitoire du prématuré est une augmentation temporaire du taux de phénylalanine dans le sang du nouveau-né, due dans la plupart des cas à l'immaturité des systèmes enzymatiques dans la grande prématurité ou à l'immaturité fonctionnelle, et également associée à des états tyrosinémiques dans la prématurité et à une consommation excessive d'aliments protéinés par la mère. Les paramètres biochimiques se normalisent dans les 3-4 mois, et les manifestations cliniques sont soit absentes, soit insignifiantes. (25)
- Perfusion d'acides aminés.
- Insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause (septicémie, hémochromatose néonatale ou autre).
- Hyperphénylalaninémie secondaire à la prise de médicaments (triméthoprine, méthotrexate, antifolates). (63)



Évolutions et complications de la PCU :



L'évolution de la PCU est généralement favorable lorsque le régime diététique et/ou le traitement médicamenteux sont bien suivis. Cette maladie et sa prise en charge risque d'avoir un impact sur les besoins nutritionnels du patient, un suivi métabolique et nutritionnel annuel est indispensable, quels que soient l'âge.

L'évolution ultérieure de la maladie sera étroitement liée à la sévérité de la déficience initiale de la PAH et à la qualité du contrôle métabolique.

Un relâchement progressif ou une mauvaise observance du traitement entraînera le développement de multiples complications, notamment d'ordre neurologique et psychiatrique. (24)

Les patients atteints de PCU qui ne respectent pas le régime ou qui n'ont jamais commencé de régime vivent avec des dommages neurologiques et psychiatriques graves et permanents.

Les complications neurologiques sont les suivantes : tremblements, troubles de la concentration ou de la mémoire, réflexes ostéotendineux vifs, troubles de la coordination motrice, paraparésie spastique, épilepsie, ataxie, dystonie, cécité corticale, fatigabilité et céphalées.

En ce qui concerne les complications psychiatriques, on note l'anxiété, la dépression, les phobies, les idées paranoïaques et les psychoses.

Ces complications sont de plus en plus décrites chez les patients adultes qui ont arrêté leur régime. (47)

La gravité des symptômes neurologiques et psychiatriques est largement influencée par l'adhésion au régime alimentaire pendant l'enfance et l'adolescence et par les taux sanguins de la Phe au cours de la vie. Des études d'imagerie, principalement l'imagerie par résonance magnétique, ont montré des lésions de la substance blanche chez les personnes atteintes de PCU

mal traitées (54). Ces lésions sont surtout notées dans les régions paraventriculaires, au niveau occipital et au niveau frontal (52). On considère que les anomalies de la substance blanche sont le signe d'une réduction de la myéline ; ces lésions sont partiellement réversibles indiquant une remyélinisation dans la PCU (78)

L'imagerie par résonance magnétique spectroscopique permet de déterminer de manière non invasive les taux de Phe et de Tyr dans le cerveau. Les augmentations des niveaux de Phe dans le cerveau et les diminutions des niveaux de Tyr sont négativement corrélées à la mémoire verbale et positivement corrélées à l'anxiété et au dysfonctionnement exécutif.

Bien que la réintroduction d'un régime alimentaire et le retour à un contrôle métabolique strict chez ces patients puissent améliorer dans une certaine mesure l'état neurologique et psychiatrique, en atténuant les symptômes moteurs, les anomalies de la substance blanche, les crises, les troubles du comportement et de l'humeur, la présence de déficiences irréversibles affecte négativement la compliance et l'adhésion au régime. (54)

Un article de synthèse sur la neuropathologie de la PCU, rédigé par Huttenlocher, conclut que les changements pathologiques dans la PCU non traitée sont les suivants :

1. hypomyélinisation et gliose des systèmes qui normalement se myélinisent tardivement.
2. dégénérescence progressive peu fréquente de la substance blanche, le plus souvent observée chez les adultes.
3. retard ou arrêt du développement du cortex cérébral. (79)

Nous signalons également d'autres complications graves liées au régime alimentaire qui ont un impact sur le pronostic vital des patients atteints de PCU :

1. Troubles de la croissance :

Les facteurs susceptibles d'affecter la densité minérale osseuse (DMO) dans la PCU comprennent une restriction de l'apport protéique naturel, des carences nutritionnelles et des facteurs génétiques. L'excès de Phe peut perturber l'homéostasie entre la formation et la résorption osseuses.

Les personnes atteintes de PCU dans leur cinquième et sixième décennie peuvent être particulièrement exposées au risque d'ostéoporose, car elles suivent depuis longtemps un régime alimentaire partiellement pauvre en Phe, avec un apport insuffisant en nutriments osseux (79) .

À ce jour, une étude a montré un risque accru de fracture osseuse. (54)

La fragilité squelettique est apparue comme une complication mal comprise mais fréquente de la PCU traitée, qui ne présente aucune association cohérente avec les taux sanguins de PHE .(80)

+ La survenue d'ostéopénie est fréquente chez les enfants PCU, favorisée par une restriction sévère en Phenylalanine, un IMC bas et une diminution d'apport en protéines naturelles et d'origine animale, en vitamine D, calcium (Ca), phosphore, et ou d'oligo-elements . (81)

la PCU peut se compliquer à l'AJI . C'est le cas d'une fillette de 4 ans atteinte de phenylcetonurie et d' arthrite juvénile aiguë (AJI) (fig 28) . Une perturbation métabolique à long terme peut augmenter la susceptibilité à l'AJI . Si un patient atteint de PCU développe une arthralgie, un diagnostic d'AJI doit être envisagé .(82)



Figure 28: Arthrite de l'articulation du genou (82)

2. Troubles Gastro-intestinales :

Un certain nombre d'aspects du régime pauvre en phénylalanine suggèrent une relation entre la PCU et la pathologie gastro-intestinale. L'apport potentiellement faible en fibres et l'osmolalité élevée des substituts protéiques pourraient entraîner une constipation, et l'acidité de certains des substituts protéiques pourrait provoquer une dyspepsie. On peut supposer qu'il y a d'autres conséquences à plus long terme, car le reflux œsophagien est un facteur de risque de cancer de l'œsophage et une augmentation des fibres alimentaires peut réduire le risque de cancer de l'intestin et de maladie diverticulaire. Une étude de cohorte portant sur 431 patients, réalisée par Burton et al, a signalé une prévalence plus élevée de gastrite, d'œsophagite et de troubles œsophagiens chez les sujets atteints de PCU que chez les témoins. (79) .

3. Maladies cardiovasculaires dans la PCU :

Le risque vasculaire (risque de thrombose, d'athérosclérose et d'accident vasculaire cérébral) et l'homocystéine ont été évalués chez des enfants atteints de PCU sous traitement diététique. On a constaté qu'ils avaient de faibles taux de cholestérol total, de vitamines B6, B12 et de folate, ce qui entraînait une hyperhomocystéinémie modérée. (8)

Cependant, par rapport aux sujets sains sans PCU, les enfants dont la PCU était bien contrôlée présentaient des taux significativement plus faibles de cholestérol LDL athérogène et d'apolipoprotéine B, ainsi que des taux élevés d'adiponectine (une hormone dérivée du tissu adipeux qui prévient l'inflammation endothéliale et l'athérogenèse précoce). Bien que ces paramètres favorables suggèrent une protection contre la formation d'athérome et les maladies cardiovasculaires, environ un tiers des sujets atteints de PCU présentent des concentrations plasmatiques totales élevées d'homocystéine, ce qui suggère un risque accru de MCV. (83)

4. Maladie du Rein

La phénylcétonurie (PCU) peut se compliquer d'une insuffisance rénale.

Selon la littérature, la PCU est une cause potentielle de maladie tubulo-interstitielle associée à un stress oxydatif accru, à des dommages locaux dus à une excrétion élevée de Phe et à l'AA hautement concentré utilisé comme supplément dans les régimes restreints en Phe, ce qui entraîne une plus grande charge de travail rénale, affectant ainsi la fonction rénale. Les patients atteints de PCU doivent donc faire l'objet d'un dépistage périodique de la protéinurie, car les podocytopathies, telles que la maladie des changements minimaux (MCD), peuvent être une affection sous-jacente mal diagnostiquée. La MCD peut être une cause jusqu'ici non signalée de protéinurie et d'insuffisance rénale chez les patients atteints de PCU, où le contrôle de l'hypertension et la modération de la surcharge protéique sont essentiels. (84)

5. Carences en vitamines et micronutriments et apports excessifs

Un régime pauvre en protéines naturelles entraîne une carence en vitamines et micronutriments provenant des protéines animales. La carence en vitamine B12 a été la plus étudiée dans la PCU. Une carence grave et prolongée en B12 peut provoquer une glossite, une anémie et un dysfonctionnement cardiaque, en plus de symptômes neurologiques et psychiatriques. En ce qui concerne le métabolisme osseux, des apports insuffisants en vitamine D et en calcium peuvent réduire la densité osseuse. Plus rarement, des carences en acide folique, B6, fer, sélénium et zinc peuvent survenir. Les acides aminés, les micronutriments et les vitamines sont complétés par des formules médicales sans Phe. Les états de carence sont une menace pour les personnes qui suivent un régime mais consomment des formules médicales de façon irrégulière. La

malnutrition est beaucoup plus fréquente chez les adultes atteints de PCU que dans la population pédiatrique. Cela s'explique par un certain nombre de raisons, notamment la perte du contrôle parental, l'incapacité de consommer du lait maternel au rythme des activités quotidiennes (travail) et une adhésion réduite en raison du goût désagréable du lait maternel. Il est beaucoup moins fréquent que les personnes atteintes de PCU qui ne suivent pas de régime mais consomment des quantités excessives et non contrôlées de préparations médicales atteignent des niveaux toxiques de certains oligo-éléments, minéraux et vitamines. (54)

Sur la base de tous ces éléments, les recommandations internationales préconisent un contrôle métabolique à vie avec un taux plasmatique maximal de 600 $\mu\text{mol/L}$ de Phe.

Certaines complications de la PCU sont résumées dans le Tableau 2. (24)

Tableau 2 : Complications évolutives de la PCU avec l'âge. (24)

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



Traitement de la PCU :



I. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE :

A. Principes de la gestion du régime alimentaire :

La gestion diététique avec restriction de l'apport en Phe reste le traitement de base des patients atteint PCU, nécessitant une diminution de l'apport en protéines naturelles et son remplacement par une source de protéines dépourvue de Phe. (85)

Les objectifs de la prise en charge diététique sont triples :

- Prévenir l'accumulation d'une quantité excessive de phénylalanine dans le sang (et donc dans le cerveau) par un contrôle strict de l'apport en protéines naturelles/phénylalanine.
- Remplacer les protéines naturelles qui ont été retirées du régime par des protéines appelées protéines synthétiques, mélange/supplément d'acides aminés ou substitut protéique. Tous les substituts protéiques sont sans phénylalanine ou à très faible teneur en phénylalanine.
- Atteinte d'une croissance et d'un état nutritionnel normaux. Pour cela, il faut s'assurer que le régime alimentaire contient un apport équilibré de tous les nutriments et de l'énergie. Les suppléments de vitamines et de minéraux sont soit ajoutés au substitut protéique, soit donnés séparément. (86)

Nous allons étudier ce chapitre en nous basant sur les études et les recommandations réalisées par le protocole national de diagnostic et de soins 2018 .

B. Les recommandations pour les patients de la naissance à 12 ans :

1. Les bases du traitement diététique pour atteindre les taux cibles décrit dans le PNDS (figure29) :

- ★ Contrôler strictement la consommation de phénylalanine (consommation de protéines dites "naturelles") :

1 : en respectant les catégories d'aliments : aliments interdits ; aliments à consommation limitée mais obligatoire (aliments naturels) ; aliments à consommation libre et les aliments hypoprotidique. 2 : en utilisant un système d'échange alimentaire : le système de parts pondérales correspondant à 20 mg de phénylalanine est le système le plus utilisé 3 : en recherchant toujours la meilleure tolérance pour chaque patient.

- ★ Limiter les risques de malnutrition protéique et énergétique, assurer une bonne croissance :

1:en consommant quotidiennement la quantité tolérée de phénylalanine et contrôlée par la pesée des aliments concernés.

2:en assurant un apport énergétique suffisant pour l'âge et en fonction de l'activité physique avec : des graisses autorisées ; des aliments sucrés autorisés ; des aliments hypoprotidiques.

3:en consommant quotidiennement un mélange d'acides aminés en 3 à 4 prises, exemptes de phénylalanine, pour assurer la couverture des Référence nutritionnelle pour la population (RNP) en acides aminés, vitamines, minéraux et oligo-éléments. (63)

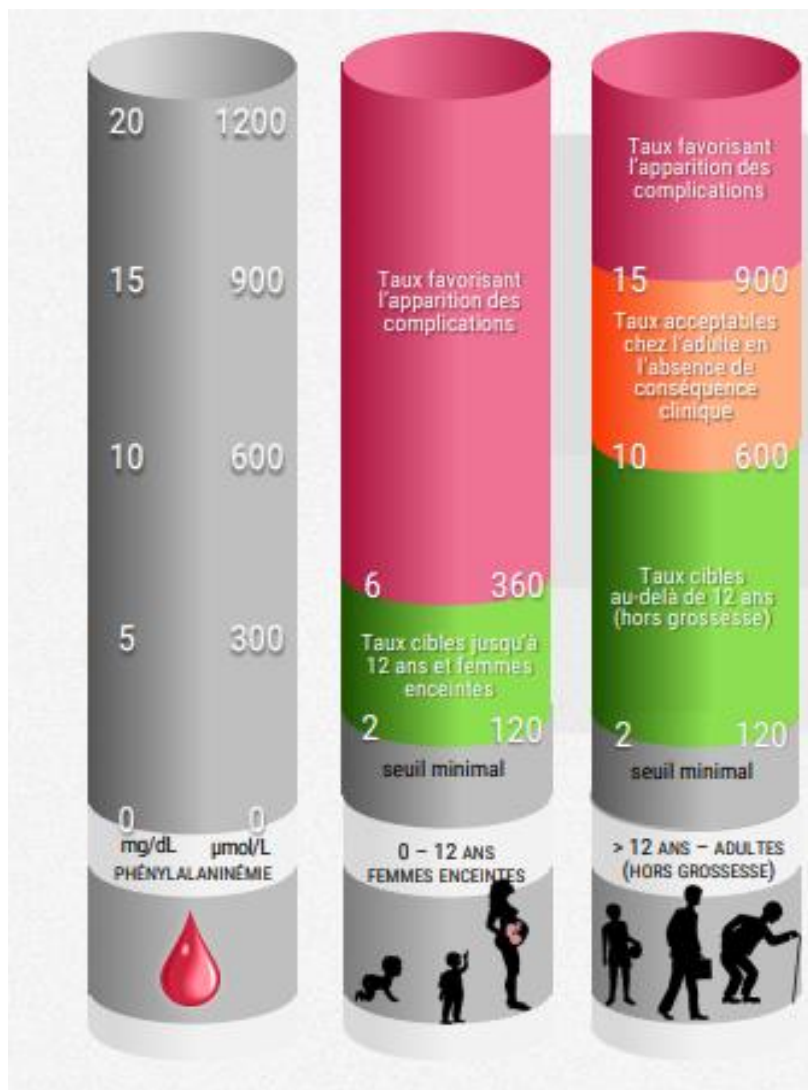


Figure 29: les niveaux de contrôle métabolique décrit dans le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Les taux cibles sont : λ 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] chez l'enfant jusqu'à 12 ans λ 120-600 $\mu\text{mol/L}$ [2-10 mg/dL] à partir de 12 ans et à l'âge adulte λ 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] pendant la grossesse λ 600-900 $\mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL] sont des taux acceptables chez les adultes en l'absence de conséquence clinique et qui ne parviennent pas à rester en dessous de 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]. (63)

2. Recommandations nutritionnels spécifiques de l'enfant phénylcétonurique :

2.1. Recommandations caloriques :

Les besoins énergétiques sont fixés en fonction de l'AJR, du sexe et du statut nutritionnel, afin de maintenir la croissance et le développement dans des limites normales. En raison des restrictions alimentaires naturelles et de l'apport de formules sans PHE, nous recommandons ce qui suit :

Chez les enfants de moins de 12 mois, il convient d'apporter 100 à 120 kcal/ kg/j. Si l'apport énergétique complet n'est pas atteint avec la formule sans PHE, un complément calorique (maltose dextrine) et/ou des huiles végétales (canola ¼ d'acide linoléique ou huile de poisson ¼ d'acide eicosapentaénoïque [EPA]/DHA) sont recommandés.

À partir de 1 an, Il est recommandé d'apporter au moins 150 kcal non protéiques/g d'azote. Un apport énergétique insuffisant peut entraîner un retard de croissance et une perte de poids, entre autres complications. La perte de poids est un processus catabolique et peut donc induire une augmentation endogène des niveaux plasmatiques de PHE.

2.2. Recommandations pour les liquides :

Dans les premiers mois de la vie, on recommande 150 ml/kg/j, ce qui correspond à 1,5 ml par calorie ingérée. Chez les enfants et les adultes, on calcule 1 mL par calorie ingérée.

En cas d'augmentation de la température corporelle, de vomissements ou de diarrhée, les besoins en liquide sont augmentés en fonction du degré de changement de température . (87)

2.3. Apport en glucides

L'apport en glucides a tendance à être plus élevé chez les sujets phénylcétonuriques, avec une consommation plus importante de glucides facilement digestibles. Cependant, l'apport en fibres est souvent inférieur à l'apport recommandé.

2.4. L'apport en lipides :

L'alimentation des enfants atteints de phénylcétonurie comporte souvent un déficit lipidique . En effet, l'alimentation fournit peu de lipides et contient une forte proportion d'acide linoléique au détriment de l'acide α -linoléique.

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

Ainsi, chez le sujet phénylcétonurique traité par un régime adapté, on note une diminution du DHA et de l'EPA et de tous les AGPI n-3, tandis que les AGPI n-6 sont augmentés. En conséquence, une supplémentation en DHA et d'ARA sont recommandés pour maintenir des niveaux normaux de ces acides gras. Ceci est particulièrement important car ces AGPI-LC sont essentiels pour le développement des structures nerveuses et cérébrales et au développement de la rétine au cours des premiers mois de la vie.

2.5. Recommandations en protéines :

Toutes les protéines naturelles contiennent des PHE, Les protéines animales contiennent environ 4 à 5 % de phénylalanine et les protéines végétales environ 2 à 3 %. (88)

L'apport naturel en protéines est insuffisant pour maintenir les valeurs de PHE entre 2 et 6 mg/dL, et les aliments d'origine animale sont interdits, il n'est donc pas possible de maintenir une croissance adéquate grâce aux seuls aliments naturels. Il est donc obligatoire de fournir une formule sans PHE, qui apporte les quantités nécessaires d'acides aminés pour maintenir une croissance normale, et fournir la quantité appropriée de vitamines et de minéraux.

Nous recommandons :

La préparation spéciale sans PHE est la seule source de protéines de haute valeur biologique pour les enfants atteints de PCU classique. Au début du traitement, moins de 50% des protéines totales peuvent provenir de la formule sans PHE. Les besoins nutritionnels de cette période, qui se caractérise par une croissance rapide, exigent que les patients reçoivent également du lait maternel ou des préparations pour nourrissons . Par la suite, l'apport en protéines des préparations sans PHE augmente à 70 ou 80 %, devenant ainsi la seule source de protéines de haute valeur biologique.

Actuellement, divers produits ont été développés, tels que le glycomacropeptide . Son utilisation est recommandée pour améliorer à la fois l'adhésion au régime et la qualité des protéines.

La formule sans PHE doit être distribuée uniformément tout au long de la journée et en quantités similaires pour assurer une meilleure absorption et une stabilité du taux plasmatique de PHE. Au début du traitement, la fréquence sera toutes les 3 heures (8 portions/jour) et, par la suite, diminuant au stade préscolaire 3 à 4 fois par jour et 3 portions/jour au stade adolescent. La recommandation est de conserver le plus grand nombre de portions possible .

Les besoins en protéines augmentent pendant les périodes de croissance rapide et de stress physiologique, des besoins qui sont satisfaits en augmentant le volume de la formule spéciale sans PHE. (87)

3. Aliments utilisés dans le régime diététique :

Le régime diététique est la base de la prise en charge de la PCU. Il se compose de 3 parties : la restriction naturelle en protéines, les suppléments d'acides aminés sans L-Phe et les aliments à faible teneur en protéines. (33)

3.1. Aliments naturels :

- **Aliments riches en protéines/phénylalanine à éviter :**

Les aliments exclus du régime car riches en protéines sont :

- les viandes, les poissons, les œufs, les fromages dérivés du lait animal (vache, chèvre, brebis),
- les noix, les graines, le quinoa, le blé, l'avoine,
- les aliments à base de Quorn™ (un substitut de viande fabriqué à partir de protéines d'origine fongique),
- les algues végétales comme la spiruline, la gélatine, le Tempeh, les légumineuses/lentilles

- et tout ce qui contient un édulcorant à base d'aspartame tel que les boissons gazeuses. (89)

* Cas particulier de l'Aspartame :

L'aspartame (E951) (1-aspartyl-1-Phe méthylester) est un édulcorant intense dérivé d'un dipeptide composé de Phe (50%), d'acide aspartique (40%) et de méthanol (10%) .

Il s'agit d'une source de Phe. Il est ajouté aux boissons gazeuses, aux chewing-gums, aux bonbons, aux desserts, aux gelées et aux édulcorants de table.

Dans les années 1980/1990, de nombreuses petites études d'intervention (contrôlées et non contrôlées) ont examiné l'impact de l'aspartame chez les patients atteints de PCU, la plupart des études démontrant une augmentation faible, mais constante, des concentrations sanguines de Phe avec l'aspartame.

Heureusement, il existe de nombreux autres édulcorants artificiels disponibles qui ne contiennent pas de Phe. Ces édulcorants artificiels comprennent le sucralose, la saccharine et l'acesulfame de potassium . L'édulcorant néotame contient également de la Phe, mais la disponibilité de la Phe est largement réduite en raison de l'incapacité à décomposer la liaison peptidique entre l'acide aspartique et la Phe. L'aspartame est donc plus facile à éviter dans le cadre d'un régime pauvre en Phe. (90)

Les types d'aliments qui peuvent contenir de la phénylalanine provenant de l'aspartame, ainsi que la quantité maximale par litre ou par kg d'aliments, sont indiqués dans le tableau 3. (86)

Tableau 3: Teneur en phénylalanine des aliments contenant de l'aspartame. Adapté des limites maximales autorisées d'aspartame (E951) dans les aliments conformément au règlement 1129/2011 de la Commission européenne (adapté de l'EFSA 20131). (86)

Confitures, gelées et marmelades telles que définies par la directive 2001/113/CEE	Uniquement à valeur énergétique réduite ou sans sucre ajouté	800
Chewing-gum	Uniquement avec des sucres ou des polyols ajoutés comme exhausteurs de goût.	2500
Chewing-gum	Uniquement sans sucre ajouté	2000
Céréales pour petit-déjeuner	Uniquement les céréales pour petit-déjeuner dont la teneur en fibres est supérieure à 15 % et contenant au moins 20 % de son, à valeur énergétique réduite ou sans sucre ajouté.	1000
Soupes et bouillons	Uniquement des soupes à valeur énergétique réduite	110
Sauces		350
Boissons aromatisées	Uniquement des boissons énergétiques à teneur réduite en sucre ou sans sucre ajouté	600
En-cas à base de pommes de terre, de céréales, de farine ou d'amidon		500
Édulcorant de table en poudre		quantitativement satisfaisant
Édulcorant de table en comprimés		quantitativement satisfaisant

- **Aliments à consommation limitée :**

Se sont des aliments naturels a consommation indispensable pour apporter la quantité de phénylalanine tolérée ; notamment :

*Les Légumes frais, surgelés et en conserves au naturel *Les fruits frais, surgelés au naturel *Les fruits cuits en conserve, au sirop, en compote *Les olives (à contrôler après 12 ans) *Crèmes fraîches entières *Certaines marques de mayonnaise

- **Aliments à consommation libre :**

Ce sont les aliments à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médicodietétiques à des fins spécifiques personnalisées :

- ❖ LES PRODUITS LAITIERS ET DÉRIVÉS : -Certaines préparations végétales fromagères dénommées "spécialités vegan" (teneur protidique pour $100g \leq 0.5g$) - Certaines boissons et desserts végétaux à teneur protidique $< 0,5g$ pour 100g
- ❖ LES MATIÈRES GRASSES ET SAUCES : - Beurres et matières grasses à tartiner - Toutes les huiles - Certains substituts végétaux de crème fraîche à teneur protidique $\leq 0.5\%$
- ❖ LES PRODUITS SUCRÉS : - Sucre, confiture, gelée, miel, pâte de fruits, sorbets, bonbons sans gélatine et sans aspartame
- ❖ LES BOISSONS : - Eaux plates et gazeuses - Boissons sucrées sans aspartame

❖ LES PRODUITS DIVERS : - Épices, herbes et aromates - Aides culinaires et produits du commerce à teneur protidique $\leq 0.5\%$ - Les aliments sans gluten à teneur protidique $\leq 0.5\%$. (63)

3.2. Aliments hypoprotidique :

Il est essentiel de fournir un apport énergétique adéquat à partir de sources très pauvres en protéines pour couvrir les besoins énergétiques et minimiser le catabolisme qui peut conduire à un mauvais contrôle de la phénylalanine dans le sang.

Le maintien d'un apport énergétique normal est obtenu en encourageant: 1) l'utilisation d'aliments "ordinaires" qui sont très pauvres en protéines 2) la consommation d'aliments pauvres en protéines fabriqués spécialement, comme le pain et les pâtes (tableau 4).

Tableau 4 : Aliments hypoprotidiques pouvant être consommés sans restriction dans le cadre d'un régime pauvre en phénylalanine

Groupes d'aliments	Exemples d'aliments pauvres en protéines qui peuvent être consommés sans calcul ni restriction dans le cadre d'un régime pauvre en phénylalanine
Fruits et légumes	Fruits et légumes contenant de la phénylalanine ≤ 75 mg/100 g. L'exception à cette règle est la pomme de terre, qui est calculée et mesurée dans le cadre du système d'échange de phénylalanine.
Graisses	Beurre, margarine, ghee et huiles végétales. En général, toute graisse à tartiner contenant des protéines ≤ 1 g/100 g peut être donnée dans le régime alimentaire sans calculer sa teneur en phénylalanine/protéines
Amidons et féculés	Farine de manioc, arrowroot, sagou, tapioca et amidon de maïs qui contient des protéines $\leq 0,5$ g/100 g (teneur en phénylalanine ≤ 25 mg/100 g)
Fromage végétalien	Tout fromage végétalien qui contient des protéines $\leq 0,5$ g/100 g (ou ≤ 25 mg de phénylalanine/100 g) peut être donné dans le régime sans calculer la teneur en phénylalanine/protéines. Si elle contient $> 0,5$ g/100 g (ou > 25 mg de phénylalanine /100 g), elle doit être mesurée/calculée dans l'apport en phénylalanine/protéines naturelles.
Sucres	Sucre, glucose, confiture, miel, marmelade, sirop d'or, sirop d'érable, sorbets aux fruits, sucettes glacées et sucreries qui contiennent des protéines $\leq 0,5$ g/100 g (teneur en phénylalanine ≤ 25 mg/100 g).
Gelée /agar agar végétarien (sans gélatine)	Si la gelée/agar contient des protéines $\leq 0,5$ g/100 g (ou de la phénylalanine ≤ 25 mg/100 g), elle peut être donnée dans le régime sans restriction. S'il contient des protéines $> 0,5$ g/100 g (> 25 mg de phénylalanine /100 g, il doit être mesuré/calculé dans l'apport en phénylalanine/protéines naturelles.

Aliments spéciaux hypoprotéinés	Une sélection de pains, mélanges de farine, bases de pizza, pâtes, biscuits et substituts d'œufs à faible teneur en protéines est disponible. Les produits spéciaux à faible teneur en protéines sont alloués dans le régime sans restriction si tous les ingrédients sont sans échange, par exemple l'amidon alimentaire et l'huile. S'ils contiennent des ingrédients protéinés et contiennent > 25 mg de phénylalanine/100 g, leur phénylalanine doit être calculée dans le régime.
Herbes/épices	Toutes les herbes, épices et condiments peuvent être incorporés au régime alimentaire sans calcul de phénylalanine car la quantité utilisée en cuisine est très faible. Boissons
Boissons	L'eau, la courge, la limonade, les boissons au cola, les jus de fruits, le thé noir, le thé aux fruits, le thé vert, le café, l'eau tonique, l'eau gazeuse et l'eau minérale sont toutes autorisées à condition qu'elles ne contiennent pas d'aspartame.
Lait spécial à faible teneur en protéines/à faible teneur en Phe	Tout lait spécial de remplacement à faible teneur en protéines qui fournit un apport total en phénylalanine de > 25 mg sur 24 h dans le volume consommé doit être calculé/mesuré dans l'apport en phénylalanine. Si l'apport total en phénylalanine des substituts de lait à faible teneur en protéines fournit une phénylalanine ≤ 25 mg sur 24 h, il peut être donné sans restriction
Lait végétal	Tout lait végétal (par exemple coco, riz, amande) qui contient des protéines > 0,1 g/100 ml doit être calculé/mesuré dans le régime alimentaire
Divers	Les essences et les colorants alimentaires sont utilisés en petites quantités et peuvent être donnés sans restriction

Il existe de nombreux aliments ordinaires qui sont naturellement très pauvres en protéines et qui peuvent être consommés sans mesure. Il s'agit notamment du fromage végétalien à base d'huiles et d'amidon (contenant des protéines $\leq 0,5$ g/100 g ou de la phénylalanine ≤ 25 mg/100 g), du beurre, de la margarine, des huiles végétales, des amidons à faible teneur en protéines (tapioca, arrowroot, amidon de maïs, farine de manioc), du sucre, des confitures et du miel.

Bien que tous les fruits et légumes contenant de la phénylalanine ≤ 75 mg/100 g contribuent à une petite quantité de phénylalanine quotidienne, cela n'est généralement pas suffisant pour affecter le contrôle de la phénylalanine dans le sang. Ces sources de fruits et légumes ne sont pas calculées dans l'apport quotidien en phénylalanine, et sont données sans restriction. Les pommes de terre sont une exception. De même, les chips cuites (snacks) à base de légumes comme la betterave ou le panais sont concentrées en phénylalanine et doivent être calculées/mesurées dans l'allocation quotidienne de phénylalanine.

Bien qu'il existe une large gamme d'aliments pauvres en protéines fabriqués spécialement à base d'amidon, comme le pain, la farine, les pâtes et les biscuits (tableau5), les patients n'y ont pas accès partout en Europe. Ils sont généralement chers s'ils ne sont pas financés par le gouvernement/les assurances ou fournis par les hôpitaux. Ils peuvent représenter jusqu'à 50 % de l'apport énergétique. Les patients utilisant la saproptérine ont moins besoin d'aliments spéciaux à faible teneur en protéines. (86)

Tableau 5: Quelque aliment à faible teneur en protéines (88)

Catégories d'aliments	Aliments
Céréales	– Pain tranché – Pain Taramis, biscottes Taramis® – Crackers Loprofin® – Farine Loprofin® – Coquillettes Taramis® – Riz Taramis® – Couscous Taramis®
Laitages	– Lait Loprofin® – Substitut de fromage LNS
Œufs	– Substitut d'œuf Loprofin® – Substitut de blanc d'œuf Loprofin®
Pâtisseries et desserts	– Dessert glacé à la vanille Loprofin® – Biscuits ou cakes Tamaris® ou Loprofin®, différents arômes et aux fruits ou au chocolat – Gaufrettes Hammermuhle® – Barre chocolatée Vitaflo® – Dessert à boire en poudre
Boissons	– Dalia® liquide ou poudre Tamaris®
Produits énergétiques	– Duobar® caramel (barre) – Ducocal® liquide – Energivit® poudre – Maxijul® poudre

3.3. Substituts protéiques

L'apport d'une dose adéquate de substitut protéique, généralement à base de suppléments d'acides aminés sans phénylalanine, est essentiel pour favoriser une croissance normale, prévenir la carence en protéines, fournir une source de tyrosine et contribuer à optimiser le contrôle de la phénylalanine dans le sang. Chez les personnes atteintes de PCU classique, le substitut protéique est susceptible de couvrir au moins 75 % des besoins quotidiens en azote.

La liste des produits disponibles de suppléments d'acides aminés est indiquée dans le tableau 6.

- **Moment et répartition de la prise du substitut protéique**

Il est conseillé d'administrer le substitut protéique en petites doses fréquentes, 3 à 4 fois réparties régulièrement dans la journée, plutôt qu'une ou deux fois par jour.

Cet aliment doit être pris en même temps que des protéines naturelles et une source de carbohydrates.

- **Types de substituts protéiques**

Les substituts protéiques se présentent sous la forme de poudres d'acides aminés, de capsules, de comprimés, de barres et de liquides et peuvent contenir des glucides, des lipides, des vitamines et des minéraux ajoutés. L'adhésion aux substituts protéiques est un problème et il est important de proposer un choix de types et de présentations adaptés à l'âge et à la nutrition.

- **Administration du substitut protéique**

Les suppléments d'acides aminés L sans Phe doivent être administrés de manière régulière tout au long de la journée afin de minimiser les pertes d'acides aminés L dues à l'oxydation et de minimiser les fluctuations des concentrations sanguines de Phe sur une période de 24 heures. (33)

Les substituts protéiques à base d'acides aminés ont une osmolalité élevée (l'osmolalité est la concentration d'une solution exprimée par le nombre total de particules de soluté par kilogramme). Les produits à forte osmolalité peuvent entraîner un retard de vidange gastrique et provoquer des diarrhées. Par conséquent, il est recommandé de donner un supplément d'eau avec chaque dose de substitut protéique, en particulier s'ils sont donnés plus concentrés que ce qui est recommandé par le fabricant.

Lorsque l'eau est ajoutée à un substitut protéique en poudre, la tyrosine est hydrophobe et forme une couche insoluble au sommet de la solution, rendant le produit moins acceptable. L'utilisation d'un b cher secoueur devrait produire un mélange homogène.

Idéalement, tous les substituts de protéines devraient être préparés immédiatement avant d'être utilisés. Certaines préparations contiennent de l'amidon qui s'épaissit avec le temps.

Il est essentiel que les substituts protéiques soient stockés conformément aux instructions du fabricant. La qualité des substituts protéiques peut être moins acceptable s'ils sont proches de leur date de péremption ou s'ils sont stockés dans des conditions chaudes. (86)

Tableau 6: Exemples de mélanges d'acides aminés et d'apports protéiques (91)

Pour 100 g de poudre	Acides amin�s en g	�ge recommand�	kcal	Ca en mg
Ph�nylAde� (Lactalis Nutrition Sant�)	30	< 8 ans	410	850
Phlexy 10� (Nutricia Nutrition Clinique)	50	> 3 ans	376	10 pr�voir suppl�mentation
Phenyl-free 1� (Mead Johnson)	19,4	< 18 mois	500	660
Phenyl-free 2� (Mead Johnson)	26,4	> 18 mois	410	730
PKU Anamix� Infant (Nutricia Nutrition Clinique)	15,5	< 1 an	457	410
XP maxamaid� (Nutricia Nutrition Clinique)	30	1 � 8 ans	300	810
XP maxamum � (Nutricia Nutrition Clinique)	47	> 8 ans	297	670
PKU 2 mix� (Nutricia Nutrition Clinique)	32,4	1 � 8 ans	448	1 035
PKU 2 secunda� (Nutricia Nutrition Clinique)	84	> 8 ans	307	1 460
PKU shake caf�� (Nutricia Nutrition Clinique)	50	Ado et +	362	825
PKU Anamix� junior (Nutricia Nutrition Clinique)	35	1 � 10 ans	390	945
PKU gel� (Vitaflo)	50	1 � 8 ans	338	1 083
PKU express� (Vitaflo)	72	> 3 ans	297	1 196
PKU express� Cooler par gourde de 130 mL (Vitaflo)	18	> 3 ans	92	350

4 .Tolérance à la phénylalanine :

La tolérance à la phénylalanine est la quantité de phénylalanine qui peut être consommée par un individu atteint de PCU tout en maintenant les concentrations sanguines de phénylalanine dans la plage de traitement cible.(86)

La tolérance à la Phe alimentaire chez les patients atteints de PCU classique varie selon l'âge. Par exemple, un nourrisson (0-6 mois) atteint de PCU peut tolérer 20-70 mg de Phe/kg/jour et 0,4-1,4 g de protéines naturelles par kg/jour, tandis qu'un enfant (>5 ans) tolère <20 mg de Phe/kg/jour et 0,4 g de protéines naturelles par kg/jour. Un adulte typique atteint de PCU tolère 350 à 1200 mg de Phe, soit 7 à 24 g de protéines naturelles par jour. (92)

La quantité de phénylalanine alimentaire tolérée varie d'un individu à l'autre en fonction de la sévérité de la PCU de chacun (les personnes souffrant de PCU légère ou modérée toléreront davantage de protéines), de la posologie, de l'observance et de la répartition quotidienne du substitut protéique, ou si le traitement médicamenteux, la saproptérine ou la Pegvaliase pour (patients ≥ 16 ans) fait partie du régime de traitement. Elle est également influencée par la croissance, la grossesse et l'état catabolique pendant la maladie. (86)

5. Répartition de la phénylalanine dans le régime alimentaire

Tous les individus atteints de PCU doivent recevoir une allocation quotidienne de phénylalanine en fonction de leur tolérance individuelle. Cela permet aux individus de maintenir un apport constant en phénylalanine/protéines. Il existe différentes méthodes de calcul de l'apport en phénylalanine/protéines. L'apport en phénylalanine/protéines peut être calculé en grammes de protéines ou en milligrammes de phénylalanine par jour. Dans tous

les systèmes, les fruits et légumes, à l'exception de ceux contenant de la phénylalanine ≥ 75 mg/100 g, peuvent être donnés sans estimer leur teneur individuelle en phénylalanine. Cela signifie qu'ils ne sont pas calculés dans le cadre de l'analyse quotidienne de la phénylalanine. Une exception est la pomme de terre, bien que les variétés de pommes de terre contiennent principalement ≤ 75 mg/100 g, la quantité potentielle qui peut être consommée chaque jour est élevée, elles sont donc calculées/mesurées dans le cadre de l'allocation quotidienne de phénylalanine.

➤ **Les 5 systèmes de calcul de l'apport en phénylalanine sont :**

- Phénylalanine système d'échange (par exemple 50, 25, 20 mg de phénylalanine).
- 1 g d'échanges de protéines.
- 1 g d'échanges de protéines (mais en utilisant les analyses de phénylalanine des fruits et légumes et en calculant le poids qui fournit 50 mg de phénylalanine).
- Listes de papiers/applications indiquant la teneur en phénylalanine des aliments.
- Listes de papiers/applications indiquant la teneur en protéines des aliments. (86)

➤ **Le système des parts pondérales :**

Le système des parts pondérales ou le système d'échange est un système d'équivalence qui est le plus fréquemment utilisé dans le calcul de l'apport en Phe. Dans ce cas, une valeur unitaire (part) de 20 mg de Phe correspond à un poids variable de l'aliment en fonction de sa teneur en phénylalanine.

La tolérance du patient à la Phe est calculée en nombre de parts/jour : par exemple, une tolérance de 200 mg/jour de Phe correspond à 10 parts de Phe. Ces parts de Phe doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les repas de la journée . (63)

Sur cette forme, des listes d'aliments sont rassemblées en indiquant la quantité en grammes de chaque aliment fournissant 20 mg de PHE. (Tableaux 7)

➤ **LISTE DES PARTS DE PHENYLALANINE 1 PART = 20 mg**

Tableau 7: Tableau de la teneur en Phe des fruits et légumes en système de parts de Phe : 1part = 20mg Phe (47)

Fruits au sirop Moyenne	Quantité à peser pour une part (g)
Litchis au sirop	40
Pamplemousse au sirop	60
Mangues au sirop	76
Abricot au sirop	75
Myrtilles au sirop	85
Framboises au sirop	90
Cerises au sirop	95
Airelles au sirop	115
Fraises au sirop	125
Mandarines au sirop	135
Pêche au sirop	145
Raisins au sirop	195
Ananas au sirop	220
Figues au sirop	220
Prunes au sirop	665
Poires au sirop	1000

Fruits frais Moyenne	Quantité à peser pour une part (g)
Fruit de la passion ou grenadille Pomme cannelle	30
Abricot Banana Figue de Barbarie ou Nopale	40
Carambole ou fruit étoile Cassis Groseille ou gadelle rouge et blanche Kiwi	45
Baie de sureau Mûre	50
Framboise Pamplemousse blanc	55
Corosso Litchi	60
Goyave Orange	65
Grenade	70
Kaki	75
Citron Mandarine	80
Cerise Melon Myrtille	85
Ananas Citron Lime	95
Fraise Pêche Raison Blanc et Noir	105
Figue	110
Pastèque	135
Nectarine / Brugnon Poire	180
Mangue	200
Pomme	285
Papaye	400

Légumes naturels Moyenne	Quantité à peser Pour une part (g)
Ail Avocat Chou vert frisé Civette Petits pois	<u>10</u>
Artichaut Brocoli Épinards Frites cuites "maison" (légumes) Maïs	<u>15</u>
Champignon de Paris Patate douce Pois plats ou pois gourmands Pomme de terre	<u>20</u>
Haricots verts crus (35 g cuits) Tomate en concentré	<u>25</u>
Chou-fleur	
Piment cru (60 g cuit) Laitue	<u>30</u>
Betterave Fenouil	<u>40</u>
Courgette	<u>45</u>
Aubergine Carotte crue (100 g cuite)	<u>55</u>
Oignon	<u>65</u>
Poivron Tomate cuite (90 g crue)	<u>70</u>
Tomate crue (70 g cuite)	<u>90</u>
Carotte cuite (55 g crue)	<u>100</u>
Concombre	<u>105</u>
Navet cru (140 g cuit)	<u>115</u>
Navet cuit (115 g cru)	<u>140</u>
Cornichon	<u>175</u>

6. Efficacité du régime

Les résultats du régime dietetique sont remarquables. Avant la mise en place du traitement, il y avait, en plus de troubles neurologique, une hypopigmentation des cheveux et de la peau : eczéma, dermatite séborrhéique et sclérodermie. Depuis la réalisation d'un dépistage neonatal systématique, la survenue des signes cliniques est presque totalement prévenue par la PHe qui est maintenue à une valeur proche de la normale dès les premières semaines de vie. Les enfants phenylcetonurique bénéficiant d'un régime alimentaire dès la période néonatale ont un QI normal et sont normalement scolarisés .

Cependant, si le pronostic intellectuel est conditionné par la qualité de l'équilibre métabolique, ces enfants peuvent présenter de légères difficultés spécifiques (difficultés motrices, problèmes de praxie) et des atteintes neuropsychologiques ont été décrits chez certains adolescents et adultes, avant même une prise en charge précoce. On insiste sur l'importance de la précocité du traitement et de la qualité de l'équilibre (PHE entre 2 et 5 mg/100 mL) pendant au moins les dix premières années pour prévenir ces troubles . (93)

7. Adhésion au régime alimentaire

L'adhésion au traitement dans le cas de la PCU est particulièrement difficile pour plusieurs raisons : le régime strict crée des occasions sociales gênantes ; le régime lui-même n'est pas appétissant ; les analyses de sang fréquentes entraînent une phobie des aiguilles chez certains enfants ; le régime prend du temps et peut être coûteux dans certains pays. La non-observance du régime alimentaire augmente avec l'âge. Il est important de proposer des programmes d'éducation pour aider à l'observance, comme des groupes de jeunes enfants et des camps d'adolescents. (94)

8. Durée du régime

Malgré les connaissances accumulées sur la PCU, le risque d'arrêter le régime à l'âge adulte n'est pas encore connu. Les patients les plus âgés ayant reçu un traitement précoce entrent maintenant dans l'âge moyen. La grande majorité d'entre eux restent en bonne santé neurologique, mais la possibilité d'un déclin neurologique tardif ne peut être exclue. La recommandation actuelle est un régime alimentaire à vie. Cette recommandation est basée sur les preuves d'une performance neuropsychologique plus faible lorsque les taux de phé sont élevés et sur le fait que l'IRM du cerveau montre des anomalies de la myéline dont la signification est incertaine. Si le régime à vie est refusé, il est recommandé d'assurer au moins un suivi à vie en se rendant régulièrement à la clinique.(94)

9. Problèmes nutritionnels liés à la PCU

La thérapie diététique régulière des patients atteints de PCU doit être basée sur leur âge, leur sexe et leur état de santé, ce qui peut donner une idée de l'apport nécessaire en glucides, en sucres et en graisses.

Il est très important d'évaluer l'adhésion et l'adéquation de la thérapie diététique. Lorsque l'on consomme des aliments médicaux incomplets à haute teneur en protéines, sans glucides ni lipides, il faut puiser dans le reste du régime alimentaire un autre apport énergétique adéquat pour économiser les protéines.

Un faible apport en graisses entraînerait une carence en acides gras. Les graisses et les sucres, qui contiennent des niveaux négligeables de Phe, sont considérés comme des aliments "gratuits". Tous ces apports doivent être surveillés attentivement.

Le suivi de la croissance individuelle et l'adaptation de la prescription diététique en fonction de l'évolution sont la clé d'un résultat positif. Une croissance médiocre et un petit périmètre crânien ont été signalés comme étant le principal problème. Une croissance linéaire normale dans l'enfance a été notée avec un poids plus élevé jusqu'à 4 ans par rapport aux enfants normaux. (95)

10. Éducation du patient

Comme le régime PKU ne permet qu'un choix très limité de sources de protéines intactes, les patients peuvent ne pas être capables de sélectionner les aliments naturels appropriés pour assurer un régime nutritionnellement équilibré. Les patients qui ont une tolérance accrue à la Phe et qui sont en mesure de consommer une plus grande variété d'aliments naturels doivent apprendre les principes de base de la nutrition ainsi que la façon de compter les grammes de protéines, de lire les étiquettes des aliments et de déterminer la teneur en protéines des aliments lorsqu'ils mangent à l'extérieur. Il faut insister sur l'importance de mesurer soigneusement les aliments riches en protéines. Les patients doivent être mis en garde contre un relâchement excessif des restrictions alimentaires et une dépendance à la saproptérine seule pour maintenir la Phe sanguine dans la fourchette thérapeutique. Les patients doivent également être encouragés et éduqués à rechercher des informations nutritionnelles supplémentaires en ligne et dans d'autres ressources. (96)

C. Les recommandations pour les patients au-delà de 12 ans (hors grossesse)

Les bases du traitement diététique (en dehors d'un projet de grossesse)

Elles diffèrent peu des précédentes, afin de parvenir à répondre à l'objectif de l'équilibre métabolique décrit dans le PNDS. Le contrôle des apports en phénylalanine peut être légèrement plus souple, sans pour autant gommer l'impact du régime sur la vie sociale.

- Maintenir un contrôle de l'apport de phénylalanine :
 - En respectant les catégories d'aliments
 - En consommant aux repas : Des légumes variés et pommes de terre ; des fruits
 - En poursuivant la consommation d'aliments hypoprotidiques
- Prévenir les carences en protéines et VMO :
 - En poursuivant la consommation quotidienne d'un mélange d'acides aminés en 3 à 4 prises
- Assurer un apport énergétique suffisant :
 - En consommant les aliments suivants : Les matières grasses conseillées; Les aliments sucrés conseillés et les aliments hypoprotidique
 - En l'adaptant à son activité physique

D. Les recommandations sur la conduite à tenir lors d'infections intercurrentes :

- ❖ Le traitement de la maladie intercurrente est toujours prioritaire :
 - privilégier les médicaments sans aspartame. ▪ Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse dans la phénylcétonurie.
- ❖ Limiter le catabolisme par augmentation de l'apport calorique en privilégiant la consommation :
 - des aliments hypoprotidiques ▪ des matières grasses autorisées ▪ des aliments sucrés autorisés
- ❖ Pour les patients sujets à une augmentation importante des taux sanguins lors d'épisodes infectieux :
 - Il peut être envisagé de diminuer temporairement et préventivement les apports de phénylalanine. (47)

II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :

L'observance à long terme du régime alimentaire étant difficile, il est nécessaire de trouver d'autres modes de traitement :

A. Traitement pharmacologique

1. Le dichlorhydrate de saproptérine

1.1 Description :

Le dichlorhydrate de saproptérine, le dichlorhydrate de (6R)-L-érythro-5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (BH4-2HCl), également appelé saproptérine, est une version synthétique du 6R-BH4 naturel, qui est, entre autres, un cofacteur des phénylalanine-, tyrosine- et tryptophane hydroxylases. (97)

La saproptérine est le principe actif du médicament Kuvan®. Il a été approuvé en 2007 par la Food and Drug Administration et en 2008 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en tant que médicament pour les patients atteints de PCU âgés de plus de 4 ans sans défaut de métabolisme de la BH4.

Plus tard, en 2015, l'EMA a approuvé l'extension de l'utilisation du Kuvan® à tous les âges chez les patients réactifs atteints de PCU. (98)

Ce médicament n'est pas encore commercialisé au Maroc . (11)

1.2 Spécialité pharmaceutique : KUVAN®

a. Chimie :

La saproptérine est le sel de dihydrochlorure d'une préparation synthétique du diastéréoisomère 6R de BH4 [(6R)-2-amino-6 [(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tétrahydro-4(1H)-ptéridinone dihydrochloride]. (99)

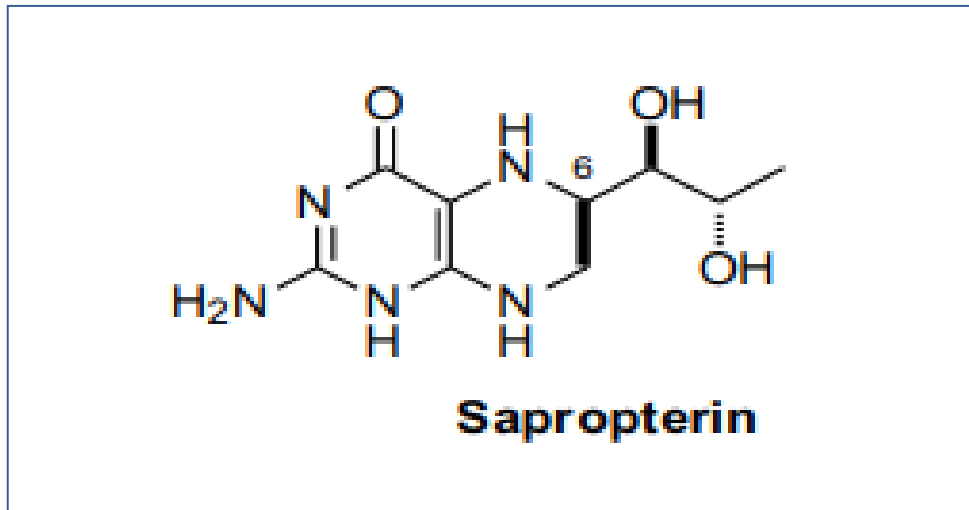


Figure 30: Structure moléculaire du Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) (100)

b. Mécanisme d'action :

Le dichlorhydrate de saproptérine (saproptérine, Kuvan®, BioMarin, Novato, CA) est une formulation synthétique de BH₄. La BH₄, agissant comme un chaperon, aide à corriger la tendance de la protéine PAH à se replier et à perdre sa fonction. (89)

Aux doses pharmacologiques, le dichlorhydrate de saproptérine augmente l'oxydation de la Phe en augmentant l'activité de la PAH.

Le BH₄ agit via un effet chaperon qui augmente l'activité enzymatique de la PAH en stabilisant certaines formes mutantes de la PAH.

L'augmentation de l'activité résiduelle du PAH par le BH₄ permet de diminuer le taux de Phe et donc de libéraliser le régime alimentaire avec une réduction voire un arrêt de l'apport de mélanges d'acides aminés chez les patients totalement répondeurs.

La prise en charge des patients doit donc être personnalisée et tenir compte de l'importance de la libéralisation du régime alimentaire que permet ce traitement. (63)

c. Indication

Kuvan® est indiqué pour réduire les taux sanguins de phénylalanine (Phe) chez les patients adultes et pédiatriques âgés d'un mois et plus présentant une hyperphénylalaninémie (HPA) due à une phénylcétonurie (PCU) sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4-).

Kuvan doit être utilisé en conjonction avec un régime alimentaire restreint en phénylcétonurie. (101)

d. Forme de dosage et Composition :

Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) se présente sous la forme de comprimés et de poudre pour solution buvable en 3 options de dosage :

-Comprimés de 100 mg -Sachets de poudre à capacité unitaire de 100 mg -
Sachets de poudre à capacité unitaire de 500 mg

- ❖ Les comprimés disponibles à capacité unitaire de 100mg contiennent comme excipients : Acide ascorbique ; Crospovidone ; Phosphate de calcium dibasique ; D-mannitol ; Riboflavine ; Stéaryl fumarate de sodium
- ❖ Chaque paquet de doses unitaires contient de l'acide ascorbique, du d-mannitol, du citrate de potassium et du sucralose.

Kuvan® est commercialisé par le laboratoire BioMarin Pharmaceutical . (101)

e. Posologie :

la dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine recommandée par l'AMM chez les enfants et les adultes atteints de PCU est de 10 mg/kg. Toutefois, nous recommandons une dose initiale de 20 mg/kg afin d'éviter de manquer des répondeurs partiels. En fonction de la réponse au traitement, la dose peut être ajustée secondairement dans une fourchette de 5 à 20 mg/kg/jour.(63)

f. Mode d'administration :

Kuvan® poudre est bioéquivalent à la même dose de Kuvan® comprimé .

Avant l'administration, le contenu du sachet doit être dissous dans 120 à 240 ml d'eau ou de jus de pomme ; ou saupoudré sur une petite quantité d'aliments mous tels que de la compote de pommes ou du pudding. Consommer dans les 30 minutes suivant la dissolution. Pour les nourrissons pesant moins de 10 kg, dissoudre la poudre dans 5 ml d'eau ou de jus de pomme et administrer cette solution par voie orale à l'aide d'une seringue.

Cependant, l'administration d'un repas riche en graisses/calories a entraîné une augmentation de 1,84 et 1,87 fois des valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC de la saproptérine, respectivement, avec une grande variabilité individuelle. (101)

g. Effets indésirables :

Les effets secondaires associés à la saproptérine comprennent la rhinorrhée, les douleurs pharyngolaryngées, la diarrhée et des taux de Phe inférieurs à la normale chez les patients de moins de 6 ans. (39)

h. Contre-indications et précautions :

- Le dichlorhydrate de saproptérine ne doit pas être pris pendant l'allaitement.
- Utiliser avec prudence pendant la grossesse uniquement lorsque la restriction alimentaire en phénylalanine n'est pas suffisamment efficace. Aucune donnée n'est disponible sur la grossesse et l'allaitement.
- Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation à long terme, chez les nourrissons et les adultes de plus de 65 ans et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (à utiliser avec prudence).
- Utiliser avec précaution chez les patients sujets aux convulsions ou chez les patients recevant des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (p. ex. méthotrexate, triméthoprim), des agents qui affectent le métabolisme ou l'action (p. ex. donneurs d'oxyde nitrique, molsidomin, inhibiteurs de la phosphodiesterase-5, minoxidil) ou la lévodopa. (90)

2. Thérapie de substitution enzymatique (PAL)

La phénylalanine ammonia-lyase (PAL) est une enzyme monomère qui ne nécessite aucun cofacteur. Elle est présente dans les plantes et les levures et constitue une alternative pour obtenir du carbone et de l'azote à partir de la L-phénylalanine. Elle convertit l'excès de PHE en acide transcinamique et en quantités négligeables d'ammoniac (fig 31). L'acide transcinamique est rapidement converti en acide hippurique et excrété dans l'urine. (98)

Des tentatives ont été faites pour utiliser la PAL dans le contrôle de la PCU en l'administrant par voie orale pour diminuer la teneur en Phe dans l'intestin ou en l'injectant pour réduire les niveaux de phénylalanine dans le sang. Malheureusement, des problèmes d'immunogénicité et d'autres effets secondaires sont apparus. L'évaluation d'enzymes PAL provenant de multiples espèces et des études ultérieures sur des modèles animaux ont conduit au développement d'une *Anabaena variabilis* recombinante produite dans *Escherichia coli* et conjuguée avec du PEG (PAL pégylée) pour réduire l'immunogénicité (rAvPAL-PEG).

Récemment, dans un autre modèle expérimental, le rAvPAL-PEG administré par voie orale a donné des résultats prometteurs avec une réduction moyenne du niveau de Phe dans le sang d'environ 40 %, sans effets indésirables graves.(85)

Plus récemment, la stabilité de l'enzyme et la réduction de la réaction immunitaire ont été obtenues par pégylation avec du polyéthylène glycol. Les résultats de plusieurs essais cliniques d'injection sous-cutanée ont été publiés récemment avec Pegvaliase (phénylalanine ammonia lyase recombinante PEGylée d'*Anabaena variabilis*). Ces études font état d'une réduction substantielle des taux sanguins de phé. Les effets indésirables comprennent l'arthralgie, la réaction au site d'injection et les maux de tête. Pegvaliase n'a pas encore été testé chez les enfants.(94)

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

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

Il n'existe actuellement aucun protocole de désensibilisation publié pour ce pegvaliase-pqpz nouvellement approuvé dans le scénario de l'anaphylaxie. (102)

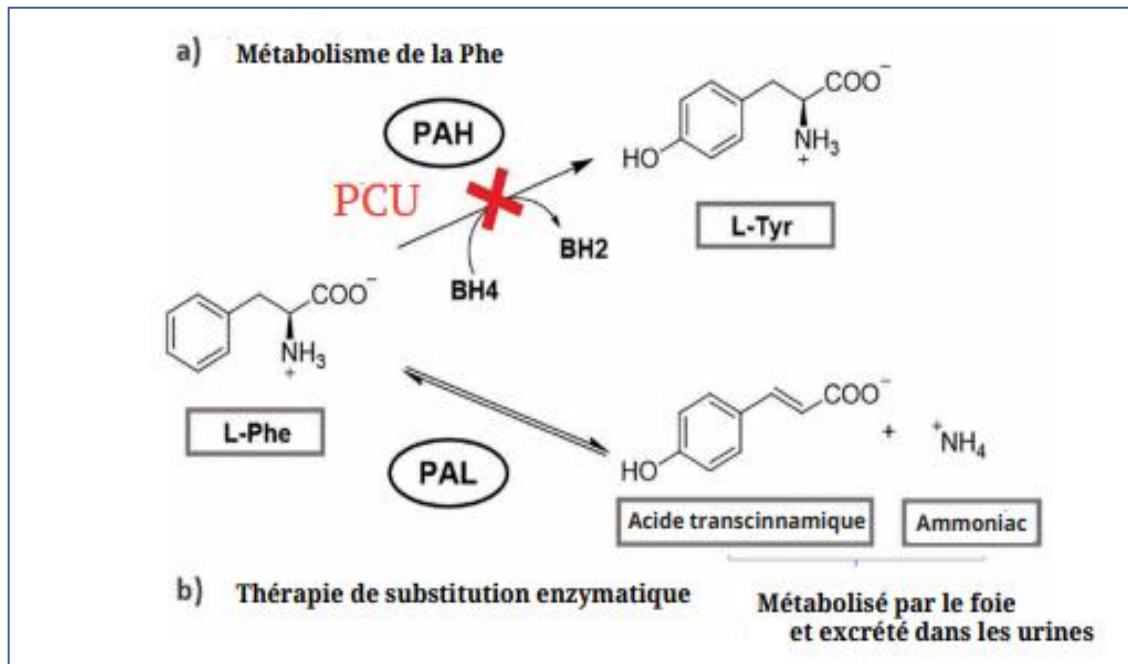


Figure 31: a) Déficit de l'activité de la PAH dans la PCU ;
b) thérapie de remplacement enzymatique par PAL. (103)

3. Grands acides aminés neutres (LNAA)

Les grands acides aminés neutres comprennent les acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) et les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine) .

Ces grands acides aminés neutres peuvent entrer en compétition avec la phénylalanine dans le transporteur d'acides aminés de type L du cerveau, inhiber le passage de la phénylalanine à travers la muqueuse gastro-intestinale et la

barrière hémato-encéphalique, réduisant ainsi l'absorption de la phénylalanine dans le tractus gastro-intestinal et la quantité de phénylalanine entrant dans le cerveau. Par conséquent, l'augmentation de la concentration d'autres LNAA dans le sang par le biais de l'alimentation est également devenue un moyen de traiter la PCU.

Actuellement, il existe deux types de formules de LNAA.

La première est la formule Prekunil, qui contient des acides aminés tels que la L-tyrosine et le tryptophane. Cette formule vise principalement à inhiber de manière compétitive l'entrée de la phénylalanine dans le cerveau, à réduire la concentration de phénylalanine dans le cerveau des patients, mais la concentration de phénylalanine dans le sang reste élevée.

Par conséquent, cette méthode n'est généralement pas recommandée pour les patients en âge de procréer, les femmes enceintes et les enfants .

L'une d'elles est la formule NeoPhe, qui ajoute de la lysine sur la base du prekunil, principalement pour inhiber l'absorption de la phénylalanine par le tractus gastro-intestinal par compétition, de manière à réduire la concentration de phénylalanine dans le sang et le cerveau. (95)

La supplémentation en LNAA entraîne :

- ❖ une diminution de la concentration de PHE dans le système nerveux central (SNC)
- ❖ une augmentation de la concentration de tyrosine et de tryptophane dans le SNC, une amélioration de la synthèse des protéines du SNC en rétablissant l'équilibre des acides aminés du cerveau, et une absorption intestinale plus faible de la PHE avec une diminution du taux sanguin de PHE.

Indications

- ❖ adultes et adolescents ayant une faible adhésion à un régime et à une alimentation à faible teneur en PHE et patients atteints de PCU diagnostiquée tardivement. (98)

4. Glycomacropeptide (GMP)

Le Glycomacropeptide (GMP) est une source de protéines à faible teneur en phénylalanine utilisée comme alternative aux L-acides aminés dans le traitement de la PCU et constitue 15 à 20 % des protéines présentes dans le lactosérum . (34)

Le GMP est un glycopeptide phosphorylé de 64 acides aminés, libéré de la caséine kappa par l'action de la chymosine pendant le processus de fabrication du fromage, qui a été adapté pour être utilisé comme substitut protéique dans la PCU. Alors que le GMP sous sa forme pure ne contient pas de Phe, le processus d'extraction et de raffinage du GMP entraîne l'inclusion de quantités infimes de cet AA. Cependant, étant donné la faible teneur en Phe du GMP, il a été utilisé dans la fabrication d'une variété de GMP-MF appétissants qui sont faibles en Phe et riches en protéines. Le GMP pur présente une absence d'AA aromatiques (Phe, Trp et Tyr) avec une teneur en LNAA, thréonine et isoleucine de deux à trois fois supérieure à celle d'autres substituts protéiques à base de suppléments de L-AA. Les préparations commerciales de GMP-MF sont modifiées en augmentant les niveaux de Trp, arginine, leucine, histidine et Tyr, qui sont naturellement déficients dans le GMP pur. Cet ajout est nécessaire pour répondre aux besoins quotidiens de ces AA essentiels, qui ne peuvent pas être synthétisés de novo par l'organisme. Les aliments médicaux à base de GMP sont également complétés par de petites quantités d'AA indispensables, y compris la

méthionine et la lysine, qui sont importantes pour la biosynthèse endogène de la carnitine, ainsi que par des vitamines et des minéraux pour être idéalement adaptés au régime de la PCU .(85)

Actuellement, le GMD est utilisé dans le traitement de la PCU. Par rapport à la thérapie alimentaire traditionnelle, la thérapie GMD présente de nombreux avantages :

Tout d'abord, les aliments contenant GMD ont un meilleur goût que les aliments traditionnels à faible teneur en phénylalanine, ce qui est facile à accepter par les patients, qui suivent donc mieux le régime.

Deuxièmement, l'étude a révélé que les patients consomment les aliments contenant GMD au petit-déjeuner, ce qui leur procure un sentiment de satiété plus fort que les aliments traditionnels à faible teneur en phénylalanine.

Troisièmement, l'aliment avec GMD augmente l'utilisation des protéines chez les patients et réduit les bactéries intestinales nuisibles ; faible charge rénale et fragilité osseuse.

La thérapie diététique aux GMD peut être utilisée en association avec d'autres thérapies pour traiter les patients atteints de PCU, en particulier ceux qui doivent contrôler strictement l'apport en phénylalanine.

Cependant, cette thérapie présente certains inconvénients, tels qu'une immunité incertaine et un manque de données sur la sécurité clinique pour une consommation à long terme, ce qui nécessite encore d'autres observations. (95)

B. Thérapeutiques émergentes :

1. La thérapie génique

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

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

Cas9 inactif (dCas9) fusionné avec l'endonuclease FokI (FokI-dCas9) a récemment été utilisé pour corriger la mutation p.Arg408Trp dans le gène PAH . La fréquence de l'allèle corrigé était de 21,4 %, ce qui fait de FokI-dCas9 une stratégie prometteuse pour traiter la PCU. Plusieurs laboratoires ont atteint un certain degré de succès dans la correction des déficiences de la PAH, mais aucun n'a encore progressé vers des essais sur l'homme. (39)

2. Les molécules chaperones

La PCU est une maladie dont l'origine génétique est généralement associée à des mutations de capteurs défectueux qui conduisent à la synthèse d'une protéine anormale mais présente. Cette protéine peut être modifiée dans sa conformation tertiaire, dans sa stabilité, dans son accessibilité à son substrat par des molécules qui se lient à elle et apportent un ou plusieurs de ces effets

bénéfiques. Ces molécules sont appelées chaperons et le BH4 agit, au moins en partie, comme une molécule chaperonne pour le PAH. D'autres molécules ont été proposées comme chaperons dans la PCU.

Ce type de traitement est susceptible de devenir disponible à l'avenir. Il est donc important que tous les patients soient génotypés dès maintenant, car l'efficacité de ce type de traitement dépend strictement de la mutation (104) .

3. Transplantation hépatique

Cette procédure a permis de rétablir efficacement l'activité de la phénylalanine hydroxylase chez un enfant atteint de PCU qui avait besoin d'une transplantation hépatique pour un problème non lié. Les risques et les complications de la transplantation en font une option standard irréaliste. Les hépatocytes transplantés n'ont aucun avantage prolifératif par rapport aux hépatocytes PKU de l'hôte. Il est postulé que les cellules progénitrices du foie pourraient constituer une thérapie potentielle pour la PCU.

Bien que des études sur les hépatocytes et/ou les cellules souches hépatiques soient en cours chez les humains atteints d'autres troubles métaboliques, il n'existe actuellement aucun essai sur l'homme dans la PCU. (94)

4. Thérapie par les microbes

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

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

Le traitement, baptisé SYN1618, vise à cibler deux voies :

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

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

Le SYN1618 fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II visant à évaluer son potentiel pour abaisser la Phe sanguine chez les patients atteints de PCU.

5. Thérapie par ARNm

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

6. Thérapie à base de petites molécules

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

7. Thérapie par les globules rouges

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

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

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

Les traitements et les recherches actuels et en cours sont résumés dans les tableaux 8 et 9 .

Aucun traitement optimal de la PCU n'a encore été mis au point, et de nouvelles stratégies doivent donc être explorées. (39)

Tableau 8: Régimes thérapeutiques dans la phénylcétonurie (PCU) (29)

Traitements	Avantages	Inconvénients	Stade de développement
Traitement diététique	- Pilier du traitement de la PCU . - Permet de réduire la déficience intellectuelle et d'atteindre un QI proche de la normale.	- Conformité due à l'inappétence - Déficience nutritionnelle - Coûteux	Application clinique
LNAA	- Réduire les concentrations cérébrales de Phe . - Efficace pour maintenir des concentrations plasmatiques de Phe acceptables.	- Conformité à un régime alimentaire restreint - Propriétés organoleptiques non satisfaisantes - Convient uniquement aux adultes	Approuvé par la FDA
Enzymothérapie (Palynziq)	- PAL est un monomère et ne nécessite aucun cofacteur.	- Convient uniquement aux adultes - Peut provoquer une anaphylaxie - Réactions au point d'injection	Approuvé par la FDA
Thérapie génique	- Compléter ou remplacer le gène défectueux de la PAH	- Rejet immunitaire des hépatocytes transduits par adénovirus - Dose élevée nécessaire - Effet dépendant du sexe	Recherche
BH4 ou dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan)	- Améliore la stabilité de l'enzyme - Augmente l'activité de l'enzyme	- Efficace pour la PCU sensible à la BH4	Approuvé par la FDA

Tableau 9: Tendances émergentes dans la prise en charge de la PCU (39)

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



Surveillance et Suivre de la PCU



I. OBJECTIFS :

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

II. SUIVI CLINIQUE :

Le régime diététique mis en œuvre dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance métabolique et nutritionnelle, aussi bien clinique que biologique.

le suivi des patients doit être effectués dans des centres spécialisés de compétences en maladies héréditaires du métabolisme avec une équipe pluridisciplinaire : un médecin métaboliste, un diététicien expérimentés, un neuropsychologue ou à un psychologue, un travailleur social et un laboratoire métabolique spécialisé .(3)

La fréquence régulière des consultations dépend de la distance géographique, de la nature d'analyse biologique et de l'état d'inquiétude des parents : au moins tous les trois mois pendant la première année, puis chaque semestre jusqu'à fin d'étude, puis au moins une fois par an à l'âge adulte.

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

Après 12 ans et à l'âge adulte, la consultation annuelle permet une évaluation neurologique et nutritionnelle de tous les patients, quelle que soit leur prise en charge car peuvent présenter à tous moments un risque de carence en micronutriments. Il permet notamment d'évaluer l'adhésion au traitement, le nombre de taux de Phe atteints et du nombre de taux inférieurs au seuil de l'âge ($< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]). (63)

Même avec la saproptérine, une surveillance régulière est toujours nécessaire pour suivre le contrôle du PH sanguin, l'adéquation des nutriments, la croissance normale et le maintien de la santé. (105) En particulier, pour évaluer si le substitut protéique doit être réintroduit ou la prescription augmentée en cas de besoins accrus en protéines (croissance rapide, maladie, blessure/traumatisme, grossesse, allaitement).

L'état nutritionnel du patient, notamment sa taille/longueur, son poids et son indice de masse corporelle (IMC), doit être évalué au moins tous les six mois. Il est important d'encourager les patients à maintenir un IMC sain. La prescription continue de BH4 doit être réévaluée et ajustée si nécessaire lors de chaque visite clinique. (106)

III. SUIVI PARA-CLINIQUE :

A. Biologie:

1. Surveillance des valeurs PHE et TYR

La manipulation diététique nécessite une surveillance fréquente de la valeur sanguine de la Phe, dans le but de maintenir les niveaux dans des fourchettes sûres et de prévenir les dommages neurologiques, mais aussi de permettre la croissance avec une PHE dans des fourchettes normales. L'apport en PHE et la valeur sanguine de la PHE doivent être ajustés en fonction de la croissance, de l'état physiologique, de la maladie et de la comorbidité. Il est également important de surveiller la valeur de la Tyr . (87)

1.1 Phenylalanine :

a. Le contrôle des taux sanguins de Phé :

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic comme pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phé est réalisé pour la surveillance métabolique sur carton buvard (deux taches de sang sur un carton buvard qui sera ensuite adressé par voie postale) par les méthodes utilisées pour le dépistage. Cette approche permet aux patients ou à leur famille de faire les prélèvements à domicile.

En pratique, les recommandations actuelles sont les suivantes :

λ 0 à 12 ans : Régime strict pour maintenir les taux sanguins de Phé entre 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 6 mg/dL) .

λ De 12 ans à 18 ans : Maintenir les taux de Phé entre 120 à 600 $\mu\text{mol/L}$ ou (2 et 10 mg/dL).

λ A l'âge adulte (hors grossesse), maintien des taux sanguins entre 120 à 600 µmol/L ou (2 et 10 mg/dL) . Des taux de Phe de 600 à 900 µmol/L [10-15 mg/dL] peuvent être acceptés chez les patients adultes sans conséquences cliniques qui ne réussissent pas à rester en dessous de 600 µmol/L [10 mg/dL].

Le rythme de contrôle des taux sanguins en Phe doit être adapté selon les patients et les situations. La fréquence des prélèvements est la suivante :

λ 0 à 1 an : 1 / semaine

λ 1 à 12 ans : 2 / mois minimum.

λ 12 ans à 18 ans : 1 / mois au minimum.

λ plus de 18ans : 4 / an au minimum . (63)

Les concentrations de Phe restent un élément clé du suivi des patients atteints de PCU, mais d'autres paramètres biochimiques doivent être pris en compte pour pouvoir évaluer leur importance à l'avenir, tels que la fluctuation de ces concentrations et le rapport entre la Phe, la tyrosine et les autres acides aminés. (107)

b. Fluctuations des concentrations de phénylalanine

b.1 Fluctuations chez les sujets sains sans PCU

Chez les sujets sains, les concentrations sanguines de phénylalanine ne fluctuent pas de plus de 50 % sur 24 heures. Chez les nourrissons et les enfants en bonne santé jusqu'à l'âge de 18 ans, les concentrations sanguines de phénylalanine de référence varient de 21 à 137 µmol/L, et chez les adultes de 35 à 85 µmol/L. Les concentrations sanguines à jeun des acides aminés, dont la phénylalanine, sont raisonnablement constantes. Les valeurs varient tout au long

de la journée en fonction de la prise alimentaire, la fluctuation étant moindre avec des repas plus fréquents. Chez les enfants sans PCU suivant un régime alimentaire normal, les taux sanguins de phénylalanine étaient plus élevés le soir que le matin. Cependant, la concentration de phénylalanine la plus élevée a été observée le matin entre 6 et 9 heures et la plus faible entre 18 heures et minuit.

b.2 Fluctuations chez le sujet phénylcétonurique

Chez les patients atteints de PCU, les fluctuations physiologiques des concentrations de phénylalanine sont différentes de celles observées chez les individus sains suivant un régime alimentaire normal.

Cette variation inverse chez les patients atteints de PCU suggère que le catabolisme protéique prédomine sur l'anabolisme protéique pendant les périodes de jeûne. Dans le même ordre d'idées, un jeûne prolongé entraîne une faible augmentation des concentrations de phénylalanine.

Les symptômes, telles que les vomissements, la diarrhée ou d'autres infections, peuvent diminuer l'apport en substituts protéiques et en énergie, induire un catabolisme protéique et augmenter les concentrations de phénylalanine dans le sang, et donc potentiellement augmenter les fluctuations quotidiennes de la phénylalanine dans le sang. Les variations du taux de croissance peuvent également influencer les fluctuations des concentrations de phénylalanine dans le sang ; si l'apport en protéines naturelles ou en énergie totale est insuffisant pour soutenir la croissance, les niveaux de phénylalanine dans le sang peuvent augmenter en raison du catabolisme des protéines.

En résumé, les fluctuations de la phénylalanine chez les patients atteints de PCU peuvent être influencées par le régime alimentaire, l'adhésion au régime alimentaire, les symptômes, le taux de croissance et le génotype. (108)

1.2 Tyrosine :

La valeur de TYR pendant la première année doit être mesurée tous les 3 mois en même temps que le niveau de PHE, puis semestriellement ou annuellement, selon le développement de l'enfant. En cas d'arrêt de croissance, la TYR doit être évalué indépendamment de l'âge. Des valeurs comprises entre 1,0 et 1,8 mg/dL (55-100 mmol/L) sont recommandées. (87)

B. Bilan nutritionnel :

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé à la fin de la première année de traitement, puis tous les ans. Il comprend :

1. Analyses systématiques :

1.1 Examens sanguins :

≈ Hémogramme. ≈ Glycémie, ionogramme sanguin. ≈ Bilan Rénal : Urée, Créatinine, Clairance de la Créatinine . ≈ Bilan Hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, TP . ≈ Bilan Lipidique : Cholestérol, triglycérides, Profil des acides gras essentiels ≈ Albumine, Protidémie . ≈ Chromatographie des acides aminés du plasma ≈ Calcium sanguin, phosphore sanguin, phosphatase alcaline ≈ Dosage des Vitamines : 25 OH vitamine D, Vitamine B12 sérique ≈ Bilan Martial : Ferritine, Fer sérique, Coefficient de saturation de la transferrine, Capacité totale de fixation de la transferrine. ≈ Zinc, sélénium sériques et cuivre .

1.2 Examens urinaires :

≈ Calciurie, créatinine urinaire et rapport Calcium/créatinine Urinaire . ≈ Protéinurie et rapport protéine/créatinine Urinaire .

2. Analyses optionnels :

≈ 1-25(OH) D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique ≈ Folate intra-érythrocytaires ≈ Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique ≈ Carnitine totale et libre

•Concernant les patients sous traitement par BH4, l'évaluation des marqueurs biochimiques nutritionnels tels que les acides aminés plasmatiques, l'homocystéine et/ou l'acide méthylmalonique, l'hémoglobine, le volume corpusculaire moyen, la ferritine, le zinc, le calcium, le sélénium, la vitamine D, la vitamine B12 et l'acide folique doit être effectuée chaque année. (106)

C. L'ostéodensitométrie :

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

La surveillance de la minéralisation osseuse par absorptiométrie régulière est recommandée, même si le remboursement de cet examen n'est pas prévu par la loi dans ce contexte pathologique. La surveillance doit être maintenue à un rythme adapté aux résultats antérieurs de chaque patient. (63)

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

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

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

Les modifications de l'IRM sont réversibles lorsque le taux de phé sanguin est abaissé dans un délai d'environ 2 mois. Les lésions semblent statiques au moins sur une période de 5 ans à l'âge adulte si les taux de phé restent stables. (94)

L'IRM cérébrale n'est indiquée donc qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes qui ont interrompu leur régime. (63)

D'après des recherches actuelles et antérieures, nous recommandons l'utilisation de séquences DTI-IRM pour l'étude neuro-imagerie des patients atteints de PCU. Cette technique pourrait être utilisée non seulement pour quantifier les dommages de la substance blanche qui sont difficiles à détecter sur les images pondérées en T1 ou T2 (séquences IRM couramment utilisées), mais aussi pour quantifier les dommages de la substance blanche par le suivi des patients ayant un mauvais contrôle métabolique..

En outre, nous suggérons que l'évaluation neuropsychologique devrait être effectuée systématiquement chez les patients ayant un bon contrôle métabolique, notamment chez les personnes présentant des anomalies de la substance blanche . (109)

D : SUIVI DU DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE :

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

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

A chaque moment clé de la vie scolaire de l'enfant, une évaluation neuropsychologique est réalisée pour apprécier le développement de l'enfant : 3-4 ans (entrée en maternelle), 6-7 ans (au cours préparatoire), 11-12 ans (au collège), 15-16 ans (entrée au lycée), et adulte.

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

(63)

E : CONSEIL GENETIQUE :

La phénylcétonurie par déficit en PAH est hérité de manière autosomique récessive. Au moment de la conception, chaque frère ou sœur d'un individu présentant de la PCU a 25 % de chances d'être atteint, 50 % de chances d'être un porteur asymptomatique et 25 % de chances de ne pas être atteint et de ne pas être porteur.

Les couples qui s'inquiètent de leur avenir reproductif et de la dimension familiale de la phénylcétonurie devraient se voir proposer un conseil génétique. (110)

Le conseil génétique est le processus qui consiste à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, le mode d'hérédité et les implications des troubles génétiques afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles en connaissance de cause. La section suivante traite de l'évaluation du risque génétique et de l'utilisation des antécédents familiaux et des tests génétiques pour clarifier le statut génétique des membres de la famille ; elle n'a pas pour but de traiter toutes les questions personnelles, culturelles ou éthiques qui peuvent se poser ni de remplacer la consultation d'un professionnel de la génétique. (40)

IV. LES RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS DE LA NAISSANCE A 12 ANS

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

❖ Bilan nutritionnel

- Fin de la 1ère année ▪ puis tous les ans Analyses systématiques : - Examens sanguins - Examens urinaires Analyses optionnels

❖ Suivi du développement neuropsychologique

- De 3-4 ans (entrée maternelle) ▪ De 6-7 ans (entrée au cours préparatoire) ▪ De 11-12 ans (entrée au collège)

❖ Evaluation de l'observance thérapeutique ▪ Présence régulière aux consultations ▪ Nombre de prélèvements effectués ▪ Nombre de taux en-dessous du seuil ($<360\mu\text{mol/L}$)

La fréquence des consultations médico-diététiques selon l'âge :

- + De 0 à 1 an : 1 fois par trimestre au minimum
- + De 1 à 12 ans : 1 fois par semestre au minimum

V. LES RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS AU-DELA DE 12 ANS (HORS GROSSESSE)

Les recommandations pour le suivi médical de ces patients selon le PNDS sont les suivantes :

- ❖ Bilan nutritionnel ▪ Tous les ans
- ❖ Ostéodensitométrie ▪ À 10 ans, 15 ans ▪ En fonction du résultat, la prescription de compléments peut être nécessaire : calcium, vitamine D, activité physique.
- ❖ Evaluation de l'observance thérapeutique entre 12 et 18 ans ▪ Présence régulière aux consultations ▪ Nombre de prélèvements effectués ▪ Nombre de taux en-dessous du seuil ($<600\mu\text{mol/L}$)

La fréquence des consultations médico-diététiques

+ De 12 à 18ans : 2 fois par ans au minimum + Plus de 18 ans : 1 fois par an au minimum (47)



Conclusion



La phénylcétonurie est un trouble autosomique récessif du métabolisme de la phénylalanine dans lequel des taux particulièrement élevés de phénylalanine entraînent un dysfonctionnement du cerveau. S'il n'est pas traité, ce dysfonctionnement cérébral entraîne plusieurs complications potentiellement graves chez les enfants.

Il s'agit d'une maladie génétique rare causée par un millier de mutations du gène PAH, qui code pour la phénylalanine hydroxylase, entraînant un défaut de conversion de la phénylalanine en tyrosine. Étant donné que des mutations différentes entraînent des degrés différents d'activité de l'enzyme PAH et donc des degrés différents de phénylalanine élevée dans le sang, le régime alimentaire de chaque enfant doit être adapté à sa tolérance spécifique à la phénylalanine.

Les mécanismes étiopathologiques de la PCU sont bien établis et la découverte la plus importante dans la pathobiochimie de la maladie est l'élévation systématique de la Phe dans le sang. Dans le même temps, la tyrosine et les autres grands acides aminés neutres (LNAA) sont incapables de bloquer l'affinité plus élevée de la Phe au niveau du transporteur 1 des grands acides aminés neutres (LAT-1) de la barrière hémato-encéphalique en raison de leurs faibles concentrations sanguines normales. En conséquence directe, les concentrations cérébrales de Phe augmentent alors que les concentrations cérébrales de tous les autres acides aminés neutres diminuent. Outre la toxicité directe de la Phe dans le cerveau, l'altération de la synthèse des neurotransmetteurs et des protéines est une caractéristique importante de la physiopathologie de la PCU.

Ces anomalies combinées entraînent diverses complications dominées par les déficits neurologiques et psychiatriques les plus fréquemment décrits chez les patients atteints de PCU qui ne respectent pas leur régime, tels qu'un retard mental grave, l'épilepsie et des troubles du comportement .

Le diagnostic précoce repose sur le dépistage néonatal, la forme la plus courante est la PCU classique, qui se caractérise par des symptômes graves. Une forme légère a également été décrite, ainsi qu'une forme encore plus légère appelée hyperphénylalaninémie modérée. Certains patients présentant un phénotype léger répondent à la tétrahydrobioptérine (BH4), le cofacteur de l'hydroxylation de la phénylalanine.

La restriction alimentaire de la phénylalanine est le pilier du traitement depuis plus de 60 ans et est le plus efficace. Il existe également des traitements pharmacologiques, tels que la tétrahydrobioptérine, qui n'est efficace que chez une minorité de patients (généralement ceux présentant une PCU légère), et la phénylalanine ammonia-lyase pégylée, qui nécessite des injections sous-cutanées quotidiennes et provoque des réactions immunitaires indésirables. Compte tenu des inconvénients de ces approches, des traitements alternatifs sont en cours de développement, tels que la thérapie par ARNm et la thérapie génique.

La prise en charge de la PCU nécessite un programme d'orientation efficace vers des services métaboliques spécialisés, de nouvelles thérapies qui améliorent l'observance et la qualité de vie des patients, et un suivi consistant en une surveillance métabolique et nutritionnelle et en un contrôle des comorbidités potentielles.

Au cours des dernières décennies, le pronostic de cette maladie a évolué, notamment avec l'introduction de programmes de dépistage néonatal (NBS) et la recommandation d'un traitement à vie.



Résumés



RESUME :

Titre : La phénylcétonurie : Etiopathogenies et Complications

Auteur : Rassine Karam

Rapporteur : Pr. F. Jabourik

Mots clés : Phénylcétonurie, Phénylalanine, PAH, Complications neuropsychiatriques .

La phénylcétonurie (PCU) est l'erreur innée du métabolisme la plus courante, qui se manifeste rarement chez les enfants.

La maladie a été décrite pour la première fois par le Dr Følling en 1934.

La prévalence varie dans le monde entier, avec une moyenne d'environ 1:10 000 nouveau-nés.

Elle est due à des mutations du gène PAH (12q22-q23.2), qui code pour la phénylalanine hydroxylase.

En l'absence de dépistage précoce, les symptômes se développent en quelques mois allant de très légers à graves. Se manifestant par un retard de développement progressif, d'un retard de croissance, d'une microcéphalie, de crises d'épilepsie, de tremblements, d'eczéma, de vomissements et d'une odeur de moisi.

En dehors du traitement, les patients peuvent développer des complications graves et irréversibles au cours de leur évolution, le plus souvent neuropsychiatriques. Les patients ont souvent une peau et des cheveux clairs en raison d'une carence en tyrosine.

La PCU est généralement diagnostiquée dans le cadre des programmes de dépistage des nouveau-nés. Ce dépistage a été inauguré par la méthode de collecte de sang sur papier de Robert Guthrie. Elle a d'abord été réalisée par la méthode bactériologique, puis par fluorescence, et à partir de 2020, par spectrométrie de masse en tandem.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de PCU a évolué au fil du temps, principalement grâce aux méthodes biochimiques et de génétique moléculaire permettant la mise en place des traitements pharmacologiques ; LNAA ; Enzymothérapie (Palynziq) ; BH4 ou dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan) et le traitement génétique qui est en cours de recherche.

SUMMARY

Title: Phenylketonuria: etiopathogenies and complications.

Author : Rassine Karam

Reporter: Pr. F. Jabourik

Keywords: Phenylketonuria, Phenylalanine, PAH, Neuropsychiatric complications.

Phenylketonuria (PKU) is the most common inborn error of metabolism, which rarely occurs in children.

The disease was first described by Dr. Følling in 1934.

The prevalence varies worldwide, with an average of about 1:10,000 newborns.

It is caused by mutations in the PAH gene (12q22-q23.2), which codes for phenylalanine hydroxylase.

If not detected early, symptoms develop within a few months and range from very mild to severe. Manifesting as progressive developmental delay, growth retardation, microcephaly, seizures, tremors, eczema, vomiting and a musty smell.

Apart from treatment, patients may develop serious and irreversible complications over the course of their illness, most often neuropsychiatric. Patients often have fair skin and hair due to tyrosine deficiency.

PKU is usually diagnosed as part of newborn screening programs. This screening was pioneered by Robert Guthrie's paper-based blood collection method. It was first performed by the bacteriological method, then by fluorescence, and as of 2020, by tandem mass spectrometry.

The therapeutic management of PKU patients has evolved over time, mainly thanks to biochemical and molecular genetic methods allowing the implementation of pharmacological treatments; LNAA; Enzymotherapy (Palynziq); BH4 or sapropterin dihydrochloride (Kuvan) and genetic treatment which is currently under research.

ملخص

العنوان : بيلة الفينيل كيتون: المسببات المرضية والمضاعفات
من طرف : كرم رسين
المشرف : الأستاذة فاطمة جابوريك
الكلمات الأساسية : بيلة فينيل كيتون ، فينيل ألانين ، هيدروكسيلاز الفينيل ألانين، المضاعفات العصبية والنفسية

بيلة الفينيل كيتون (PKU) هي الخطأ الخلقي الأكثر شيوعاً في عملية التمثيل الغذائي ، والذي نادراً ما يحدث عند الأطفال.
تم وصف المرض لأول مرة من قبل الدكتور فولينغ في عام 1934.
يختلف معدل انتشار المرض في جميع أنحاء العالم ، حيث يبلغ متوسطه حوالي 1:10000 مولود جديد.

وهو ناتج عن طفرات في جين (12q22-q23.2) PAH، والذي يرمز إلى هيدروكسيلاز الفينيل ألانين
في غياب الكشف المبكر، تتطور الأعراض في غضون بضعة أشهر تتراوح من خفيفة جداً إلى شديدة. يتجلى من خلال تأخر النمو التدريجي، تأخر النمو ، صغر الرأس ، الصرع ، ارتجاف ، الأكزيما ، التقيؤ ، ورائحة كريهة.
بصرف النظر عن العلاج ، قد يصاب المرضى بمضاعفات خطيرة لا رجعة فيها أثناء مسارهم ، و في معظم الأحيان ما تكون نفسية عصبية. غالباً ما يكون لدى المرضى بشرة وشعر فاتح بسبب نقص التيروسين.

عادة ما يتم تشخيص بيلة الفينيل كيتون كجزء من برامج فحص حديثي الولادة. تم افتتاح هذا الفحص من خلال طريقة روبرت غوثري لجمع الدم على الورق. تم تنفيذه لأول مرة بواسطة الطريقة البكتريولوجية ، ثم بواسطة الفلورسنت ، و ابتداءً من عام 2020 ، عن طريق قياس الطيفي الكتلي الترادفي

تطورت الرعاية العلاجية لمرضى بيلة الفينيل كيتون مع مرور الوقت ، ويرجع الفضل في ذلك بشكل أساسي إلى الأساليب الوراثية الكيميائية الحيوية والجزيئية التي تسمح بتنفيذ العلاجات الدوائية ؛ LNAA. العلاج الإنزيمي (بالينزيك) ؛ BH4 أو ثنائي هيدروكلوريد سابروبترين (Kuvan) والعلاج الجيني قيد البحث.



Références



- [1] **De Almeida, B. N. de F., Laufer, J. A., Mezzomo, T. R., Shimada, N. C., Furtado, I. H. F., Dias, M. R. M. G., & Pereira, R. M.** (2020). Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*.
- [2] **J C Plana** . Early diagnosis of phenylketonuria. Physiopathology of the neuronal damage and therapeutic options . *Medicina* ,(2019);79 Suppl 3:2-5.
- [3] **Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... MacDonald, A.** (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743–756.
- [4] **JC Rocha, A MacDonald** . Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives . *Pediatric Health Med Ther* ,(2016); 7: 155–163
- [5] **M L. Couce, P Sánchez-Pintos, I Vitoria et Al** . Carbohydrate status in patients with phenylketonuria . *Orphanet Journal of Rare Diseases* volume 13, Article number: 103 (2018)
- [6] **M Vela-Amieva, I Ibarra-González, L Belmont-Martínez, C Fernández-Lainez et Al** . History of phenylketonuria . *Acta Pediátrica de México*, (2011); 32 (5)
- [7] **Blau, N., Shen, N., & Carducci, C.** (2014). *Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14(6), 655–671

- [8] **RA Williams, C DS Mamotte, JR Burnett** . Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism . *The clinical Biochemist Reviews*, (2008) Feb; 29(1): 31–41.
- [9] **Dave Usha, P., & Das Bibhu, R.** (2010). *Newborn screening — From “Guthrie age to Genomic age.” The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 60(3), 210–214.
- [10] **Alicia Hillert, Yair Anikster, Amaya Belanger-Quintana** ; The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria ; *The American Journal of Human Genetics* 107, 234–250, August 6, (2020)
- [11] **Es Seddiki, A., Rkain, M., Lashaf, A., Benajiba, N.** (2015). La phénylcétonurie : le fardeau d’une famille marocaine Plaidoyer pour un dépistage systématique. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 9(2), 148–150.
- [12] **F Meiouet ; S El Kabbaj ; FG Debray ; F Boemer** ; Diagnostic et suivi de la phénylcétonurie par LC-MS-MS au Maroc . *Annales de Biologie Clinique*, volume 79, numéro 1, Janvier-Février (2021) .
- [13] **De Falco, M., Pisano, M. M., & De Luca, A.** (2013). *Embryology and Anatomy of the Skin. Skin Cancer*, 1–15.
- [14] **Futura,** « **Peau** », Futura. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/> (consulté le janv. 12, 2021)
- [15] **Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot,** Damien Schoëvaert, Lucie Tosca, *Embryologie et Histologie Humaines*, Elsevier Masson, 2016

- [16] **S Agarwal; K Krishnamurthy.** Histology, Skin . StatPearls [Internet].Last Update: May 10, 2021
- [17] **Gantwerker, E. A., & Hom, D. B. (2012).** *Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. Clinics in Plastic Surgery*, 39(1), 85–97.
- [18] **Laverdet, B., Girard, D., & Desmoulière, A. (2018).** *Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. Actualités Pharmaceutiques*, 57(581), 20–23
- [19] **Som, P. M., Laitman, J. T., & Mak, K. (2017).** *Embryology and Anatomy of the Skin, Its Appendages, and Physiologic Changes in the Head and Neck. Neurographics*, 7(5), 390–415.
- [20] **Yousef H, Miao JH, Alhajj M, Badri T.** Histology, Skin Appendages. StatPearls Publishing; 2020
- [21] **Meziou, T. J. (2013).** *Histologie de la peau. Abrégé de Physiologie à L'usage Des Acupuncteurs et Des Réflexothérapeutes*, 55–72.
- [22] **W Lopez-Ojeda; A Pandey; M Alhajj; A M. Oakley .** Anatomy, Skin (Integument) . StatPearls [Internet] . Last Update: November 20, 2020.
- [23] **F Feillet, L de Parscau . La phénylcétonurie . Encyclopédie Orphanet Grand Public, Mai 2012, p 7-8 .**
- [24] **A Wiedemann, A Oussalah, E Jeannesson et Al .** La phénylcétonurie De la diététique à la thérapie génique. Médecine/Sciences (Paris) 2020 ; 36 : 725–734

- [25] **S.J Volgina, S.S Yafarova, G.R Kletenkova** . Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62:(5): 111–118 (in Russ).
- [26] **Khalid M. Sumaily, Ahmed H. Mujamammi** ; Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies ; *International Journal of Health Sciences* 70 Vol. 11, Issue 5 (November - December 2017)
- [27] **Kohlmeier, M.** (2003). *Phenylalanine. Nutrient Metabolism*, 314–321
- [28] **Litwack, G.** (2018). *Metabolism of Amino Acids. Human Biochemistry*, 359–394
- [29] **Labarthe, F., Willot, S., Rouillet-Renoleau, N., Maakaroun-Vermesse, Z., Tardieu, M., Leuret, O., & Cantagrel, S.** (2010). *Nutrition des maladies métaboliques rares en pédiatrie. Réanimation*, 19(5), 441–447
- [30] **Akram, M., Daniyal, M., Ali, A., Zainab, R., Muhammad Ali Shah, S., Munir, N., & Mahmood Tahir, I.** (2020). *Role of Phenylalanine and Its Metabolites in Health and Neurological Disorders. Synucleins - Biochemistry and Role in Diseases*
- [31] **Schuck P . F. ; Malgarin F. ;** Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations ; [Aging Dis.](#) 2015 Oct; 6(5): 390–399.
- [32] **Kim, H. K., & Han, J.** (2020). *Tetrahydrobiopterin in energy metabolism and metabolic diseases. Pharmacological Research*, 104827.

- [33] **Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... van Spronsen, F. J.** (2017). *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1)
- [34] **Dixon, M., MacDonald, A., White, F., & Stafford, J.** (2014). *Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders. Clinical Paediatric Dietetics*, 381–525.
- [35] **Lyonnet S. ; Rey F. ;** Bases moléculaires de la phénylcétonurie en France : de l'invasion celte à la bataille de Poitiers ; médecine/sciences 1988 ; 4:544-552
- [36] **Patel, D., Kopec, J., Fitzpatrick, F., McCorvie, T. J., & Yue, W. W.** (2016). *Structural basis for ligand-dependent dimerization of phenylalanine hydroxylase regulatory domain. Scientific Reports*, 6(1)
- [37] **Miranda, F. F., Teigen, K., Thórólfsson, M., Svebak, R. M., Knappskog, P. M., Flatmark, T., & Martínez, A.** (2002). *Phosphorylation and Mutations of Ser16 in Human Phenylalanine Hydroxylase. Journal of Biological Chemistry*, 277(43), 40937–40943
- [38] **Flydal, M. I., & Martinez, A.** (2013). *Phenylalanine hydroxylase: Function, structure, and regulation. IUBMB Life*, 65(4), 341–349
- [39] **Sarodaya, N., Suresh, B., Kim, K.-S., & Ramakrishna, S.** (2020). *Protein Degradation and the Pathologic Basis of Phenylketonuria and Hereditary Tyrosinemia. International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4996.

- [40] **Regier DS ; Greene CI** ; Phenylalanine Hydroxylase Deficiency ; Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 05 Jan 2017
- [41] **Blau, N. (2016).** *Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Human Mutation*, 37(6), 508–515
- [42] **Blau, N. (2010).** *Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency. Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 5(4), 483–494
- [43] **A A. Harthan**, An Introduction to Pharmacotherapy for Inborn Errors of Metabolism . The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, (2018) Nov-Dec; 23(6): 432–446.
- [44] **N. Al Hafid, J. Christodoulou** ; Phénylcétonurie : une revue des traitements actuels et futurs . Translational Pediatrics 2015;4(4):304-317
- [45] **Levy, H. L., Sarkissian, C. N., & Scriver, C. R. (2018).** *Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism*, 124(4), 223–229.
- [46] **Garbade, S. F., Shen, N., Himmelreich, N., Haas, D., Trefz, F. K., Hoffmann, G. F., ... Blau, N. (2018).** *Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. Genetics in Medicine*
- [47] **François Labarthe** .Guide pratique de prise en charge diététique des patients phénylcétonuriques . société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (S.F.E.I.M.) . 2018 ; p-10

- [48] **Lowe, T. B., DeLuca, J., & Arnold, G. (2020).** *Neurocognitive, neuropsychiatric, and neurological outcomes associated with phenylalanine hydroxylase deficiency: Assessment considerations for nurse practitioners. Journal for Specialists in Pediatric Nursing*
- [49] **Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... Burlina, A. B. (2014).** *Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. Molecular Genetics and Metabolism, 112(2), 87–122.*
- [50] **De Baulny, H. O., Abadie, V., Feillet, F., & de Parscau, L. (2007).** *Management of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. The Journal of Nutrition, 137(6), 1561S–1563S*
- [51] **Strisciuglio, P., & Concolino, D. (2014).** *New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). Metabolites, 4(4), 1007–1017.*
- [52] **S D Piazza, B Dan .** La phénylcétonurie. Dans Handicaps et déficiences de l'enfant (2001), pages 281 à 294
- [53] **J J Mitchell, Y J Trakadis ,C R Scriver .** Phenylalanine hydroxylase deficiency . Genetics in Medicine volume 13, pages697–707 (2011)
- [54] **Sumánszki Cs, Barta AG, Reismann P.** [Adult phenylketonuria]. Orv Hetil. 2017; 158(46): 1857–1863.
- [55] **Brumm, V. L., Bilder, D., & Waisbren, S. E. (2010).** *Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria ☆. Molecular Genetics and Metabolism, 99, S59–S63.*

- [56] **T B de Villemeur, D Rapoport, J-M Saudubray** . Manifestations psychiatriques et maladies héréditaires du métabolisme . Dans Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (2004), pages 809 à 854
- [57] **M Irons, H L Levy** . Metabolic syndromes with dermatologic manifestations . Clinical Reviews in Allergy volume 4, pages101–124 (1986)
- [58] **J Chevrant-Breton, D Bessis** . Maladies métaboliques héréditaires. Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques, (2008) p 240-271
- [59] **Ardaillou, R., & Le Gall, J.-Y. (2007).** *Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 35(4), 367–374.
- [60] **El-Hattab, A. W., Almannai, M., & Sutton, V. R. (2018).** Newborn Screening. *Pediatric Clinics of North America*, 65(2), 389–405.
- [61] **R Garnotel**, Spectrométrie de masse et dépistage néonatal . *Annales de Biologie Clinique*, 2015 ; 73 (1) : 107-11
- [62] **Bodamer, O. A. (2010).** *Dépistage de la phénylcétonurie. Annales Nestlé (Ed. Française)*, 68(2), 55–59.
- [63] **François Feillet** . **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Phénylcétonurie . Filière Maladies rares G2M / Mai 2018, p8-31**

- [64] **Abadie, V., Berthelot, J., Feillet, F., Maurin, N., Mercier, A., Ogier de Baulny, H., & de Parscau, L. (2005).** *Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. Archives de Pédiatrie, 12(5), 594–601.*
- [65] **Opladen, T., López-Laso, E., Cortès-Saladelafont, E., Pearson, T. S., Sivri, H. S., ... Kuseyri Hübschmann, O. (2020).** *Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Orphanet Journal of Rare Diseases, 15(1).*
- [66] **Lilleväli, H., Pajusalu, S., Wojcik, M. H., Goodrich, J., Collins, R. L., Murumets, Ü., ... Õunap, K. (2020).** *Genome sequencing identifies a homozygous inversion disrupting QDPR as a cause for dihydropteridine reductase deficiency. Molecular Genetics & Genomic Medicine.*
- [67] **Ponzone, A., Spada, M., Ferraris, S., Dianzani, I., & de Sanctis, L. (2003).** *Dihydropteridine reductase deficiency in man: From biology to treatment. Medicinal Research Reviews, 24(2), 127–150*
- [68] **A S. Gouda, W S. Nazim .** Development of a simple method for the analysis of phenylalanine in dried blood spot using tandem mass spectrometry . Egyptian Journal of Medical Human Genetics volume 21, : 56 (2020)
- [69] **Corne, C., & Faure, P. (2018).** *Le dépistage néonatal en France : approche biologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2018(500), 30–35*

- [70] **A Abbaskhanian, D Zamanfar, P Afshar et Al**, Incidence of Neonatal Hyperphenylalaninemia Based on High-performance Liquid Chromatography Confirmatory Technique in Mazandaran Province, Northern Iran (2007–2015) . *International Journal of Preventive Medicine* . 2017; 8: 93.
- [71] **Wasim, M., Awan, F. R., Khan, H. N., & Ayesha, H. (2018).** *An Overview of Traditional and Novel Therapeutic Options for the Management of Phenylketonuria. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2), 177–185
- [72] **J Vockley, HC Andersson, KM Antshe et AL . (2013).** Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188–200
- [73] **Güttler F, Guldberg P.** Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153
- [74] **Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G.** Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- [75] **Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011).** *Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S2–S9

- [76] **Jung-KC, K., Himmelreich, N., Prestegård, K. S., Shi, T.-J. S., Scherer, T., Ying, M., ... Martinez, A. (2019).** *Phenylalanine hydroxylase variants interact with the co-chaperone DNAJC12. Human Mutation*
- [77] **Bouchereau, J., Huttlin, E. L., Guarani, V., Pichard, S., Anikster, Y., & Schiff, M. (2018).** *DNAJC12: A molecular chaperone involved in proteostasis, PKU, biogenic amines metabolism and beyond? Molecular Genetics and Metabolism, 123(3), 285–286*
- [78] **Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007).** *Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults with PKU. Neuropsychology Review, 17(2), 91–101*
- [79] **Vardy, E. R. L. C., MacDonald, A., Ford, S., & Hofman, D. L. (2019).** *Phenylketonuria, Co-morbidity and Ageing: a review. Journal of Inherited Metabolic Disease*
- [80] **Ney, D. M., Blank, R. D., & Hansen, K. E. (2013).** *Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 1.*
- [81] **Bazantay, A., Tardieu, M., Barth, M., Giraut, C., Saint Romas, E., Jouault, C., & Labarthe, F. (2014).** *SFP CO-10 - Phénylcétonurie et densité minérale osseuse : influence des apports nutritionnels et de l'équilibre métabolique. Archives de Pédiatrie, 21(5), 663*
- [82] **Zhu, T.T., Wu, J., Wang, L.Y. et al.** Phenylketonuria and juvenile idiopathic arthritis: a case report. *BMC Pediatr* 21, 126 (2021)

- [83] **MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010).** *Nutritional Management of Phenylketonuria. Annales Nestlé (English Ed.), 68(2), 58–69*
- [84] **C P Correia, I Neves, P Chaves et Al .** Minimal Change Disease and Phenylketonuria in an Adult Patient: The Two Sides of Protein Homeostasis . European Federation of Internal Medicine, 2020; 7(10): 001821
- [85] **P D Manta-Vogli,, Y Dotsikas, Y L Loukas,, K H Schulpis .** The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. Nutritional Neuroscience, (2018) 1–12.
- [86] **A. MacDonald, A. M. J. van Wegberg, K. Ahring et Al .** PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines . Orphanet Journal of Rare Diseases volume 15, Article number: 171 (2020)
- [87] **Castro, G., Hamilton, V., & Cornejo, V. (2017).** *Chilean Nutrition Management Protocol for Patients With Phenylketonuria. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 5,*
- [88] **J L Schlienger .** Chapitre 39. Maladies métaboliques (enzymatiques) héréditaires. *Diététique en Pratique Médicale Courante (2e édition).* 2017, p:347
- [89] **Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2018).** *Treatment options and dietary supplements for patients with phenylketonuria. Expert Opinion on Orphan Drugs*

- [90] **Blau, N., Bélanger-Quintana, A., Demirkol, M., Feillet, F., Giovannini, M., MacDonald, A., ... van Spronsen, F. J.** (2009). *Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism*, 96(4), 158–163
- [91] **P De Lonlay, S Dubois, V Valayannopoulos, E Depondt, C Ottolenghi, D Rabier.** **Phénylcétonurie** . Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme, 2013 ; p-95.
- [92] **U Lichter-Konecki, J Vockley** . Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments . *Drugs* 79, 495–500 (2019)
- [93] **De Lonlay, P., Dubois, S., Valayannopoulos, V., Depondt, E., Ottolenghi, C., & Rabier, D. (2013).** *Phénylcétonurie. Prise En Charge Médicale et Diététique Des Maladies Héréditaires Du Métabolisme*, 91–106
- [94] **M A Cleary, R Skeath** . Phenylketonuria . *Paediatrics and Child Health*, (2019) 29(3), 111–115
- [95] **Chu, K. (2020).** *Phenylketonuria: Research and development of nutrition. 2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON FRONTIERS OF BIOLOGICAL SCIENCES AND ENGINEERING (FSBE 2019)*
- [96] **Cunningham, A., Bausell, H., Brown, M., Chapman, M., DeFouw, K., Ernst, S., ... Cederbaum, S. (2012).** *Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism*, 106(3), 269–276

- [97] Scudellaro, E., Tartaglione, L., Varriale, F., Dell'Aversano, C., & Taglialatela-Scafati, O. (2020). *HPLC-Based Analysis of Impurities in Sapropterin Branded and Generic Tablets. Pharmaceutics*, 12(4), 323
- [98] Spécola, N., & Chiesa, A. (2017). *Alternative Therapies for PKU. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 5
- [99] Blau, N. (2013). *Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemias. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(9), 1207–1218
- [100] Scudellaro, E., Tartaglione, L., Varriale, F., Dell'Aversano, C., & Taglialatela-Scafati, O. (2020). *HPLC-Based Analysis of Impurities in Sapropterin Branded and Generic Tablets. Pharmaceutics*, 12(4), 323.
- [101] Lee, H. S., Lee, J. J., Kim, M. G., Kim, K. T., Cho, C. W., Kim, D. D., & Lee, J. Y. (2019). *Sprinkle Formulations—A Review of Commercially Available Products. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*
- [102] Patrawala, M., Kuruvilla, M., & Li, H. (2020). *Successful desensitization of Pegvaliase (Palynziq®) in a patient with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 23, 100575.
- [103] Ceberio, L., Hermida, Á., Venegas, E., Arrieta, F., Morales, M., Forga, M., & Gonzalo, M. (2019). *Phenylketonuria in the adult patient. Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1–12.
- [104] Feillet, F., & Bonnemains, C. (2013). *La phénylcétonurie : nouveaux traitements. Archives de Pédiatrie*, 20(10), 1165–1168.

- [105] **Singh, R. H., Cunningham, A. C., Mofidi, S., Douglas, T. D., Frazier, D. M., Hook, D. G., ... Rohr, F. (2016).** *Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. Molecular Genetics and Metabolism, 118(2), 72–83.*
- [106] **F Ilgaz, C Marsaux, A Pinto et Al .** *Protein Substitute Requirements of Patients with Phenylketonuria on BH4 Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, (2021) Mar; 13(3): 1040*
- [107] **Van Spronsen, F. J., & Bélanger-Quintana, A. (2011).** *Outcomes of Phenylketonuria with Relevance to Follow-Up. JIMD Reports - Case and Research Reports, 2011/1, 49–55*
- [108] **Cleary, M., Trefz, F., Muntau, A. C., Feillet, F., van Spronsen, F. J., Burlina, A., ... MacDonald, A. (2013).** *Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes. Molecular Genetics and Metabolism, 110(4), 418–423.*
- [109] **González, M. J., Polo, M. R., Ripollés, P., Gassió, R., Ormazabal, A., Sierra, C., ... Campistol, J. (2018).** *White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. Orphanet Journal of Rare Diseases, 13(1)*
- [110] **Feillet, F. (2006).** *Phénylcétonurie. La Presse Médicale, 35(3), 502–508*

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

سنة : 2021

أطروحة رقم: 240
بيلة الفينيل كيتون:
المسببات المرضية والمضاعفات

أطروحة
قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرف
السيد كرم رسين
المزودة في 24 يوليوز 1993 بسلا

لنيل شهادة
دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : بيلة فينيل كيتون؛ فينيل ألانين؛ هيدروكسيلاز الفينيل ألانين؛ المضاعفات
العصبية والنفسية

رئيس

مشرف

عضو

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية