

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—  
**TOME XXVI  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Grossesse chez la femme atteinte de phénylcétonurie

M. VIDAILHET<sup>1</sup>, F. FEILLET<sup>1</sup>, V. ABADIE<sup>2</sup>  
(Nancy, Paris)

Un des impératifs prioritaires pour la mise en route d'un dépistage néonatal systématique est que celui-ci entraîne un réel bénéfice pour l'enfant lui-même, bénéfique à court, mais aussi à long terme.

Pour la phénylcétonurie (PCU), maladie la plus anciennement dépistée (1972 en France pour le dépistage structuré aux échelons régional et national), le risque concernant la descendance des femmes est connu depuis longtemps. Dès 1956, Dent avait rapporté les cas de 3 enfants de mères PCU mentalement retardés. Plusieurs études comme celles de Mabry ou de Hsia ont rapidement confirmé ces publications. Le travail de Perry (1) distingua dès 1973 les conséquences de l'hyperphénylalaninémie (hyperphA) selon qu'il s'agissait de PCU classique (PhA > 20 mg/100 ml), atypique (PhA entre 10 et 20 mg) ou d'hyperphénylalaninémie modérée (PhA entre 4 et 10 mg). Dans cette dernière situation, les 7 enfants avaient un QI normal alors que 8,7 % seulement des enfants de mères ayant une PCU atypique et 1,3 % des enfants de mères atteintes de PCU typiques, avaient un QI supérieur à 90. Les dif-

1. Pédiatrie 3 et Génétique – Clinique – Hôpital d'enfants (Nancy)

2. Département de Pédiatrie – Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)

férentes études, appuyées par des travaux expérimentaux, conduits en particulier chez des souris hyperphénylalaninémiques, ont permis de préciser le tableau de l'embryofœtopathie hyperphénylalaninémique associant retard de croissance intra-utérin (RCIU), microcéphalie, arriération mentale et, assez fréquemment, malformation cardiaque (coarctation de l'aorte, hypoplasie du cœur gauche, canal artériel, tétralogie de Fallot, CIV, CIA, etc.). D'autres anomalies sont parfois notées. On insiste surtout sur la dysmorphie faciale proche de celle observée dans l'alcoolisme fœtal. Dans une revue exhaustive portant sur 524 grossesses, Lenke et Levy (2) relevaient 92 % de retards mentaux, 73 % de microcéphalies, 12 % de malformations cardiaques et 12 % de RCIU, chiffres témoignant de la gravité de la situation. Par contre, différentes études démontraient l'efficacité possible d'un régime instauré avant la conception, comme celle de Murphy (3) qui opposait 2 enfants normaux aux âges de 4 et 5 ans, nés de mères PCU bien traitées, à 4 enfants microcéphales et déficients mentaux du fait de régimes instaurés trop tardivement durant la grossesse.

Une étude collaborative et prospective nord-américaine débutée en 1984, initialement publiée en 1994 (MPKUCS), à propos de 402 grossesses et de 274 enfants nés vivants, a été reprise et poursuivie jusqu'en 1995 (en associant des données canadiennes et allemandes beaucoup plus favorables) avec publication des résultats en 2000 (4-7). L'étude a porté sur 574 grossesses et 414 nouveau-nés ; 62 % des femmes sont atteintes de PCU classique (PhA > 20 mg/100 ml), 15 % de PCU atypiques (PhA entre 15 et 20 mg/100 ml), 8 % de PCU modérées (PhA entre 10 et 15 mg/100 ml), les 15 % de femmes restantes ayant une hyperphénylalaninémie légère dans les limites des valeurs correspondant à l'équilibre diététique recherché (5). Le régime restrictif a été mis en route chez 361 femmes dont la PhA dépassait 10 mg/100 ml mais, malgré le caractère prospectif de l'étude, 129 seulement (36 %) ont débuté le régime avant la grossesse, 180 (50 %) durant le 1<sup>er</sup> trimestre, 44 (12 %) durant le 2<sup>e</sup> trimestre, 4 (1 %) durant le 3<sup>e</sup> trimestre, 4 (1 %) refusant le traitement (6). Bien que des phénylalaninémies inférieures à 10 mg/100 ml aient été admises comme témoignant d'un contrôle diététique (alors que pour les auteurs eux-mêmes les taux de sécurité sont compris entre 2 et 6 mg/100 ml), seule 1 femme sur 3 ayant débuté le régime avant 8 semaines avait atteint cet équilibre à 10 semaines. Une des raisons retenues pour expliquer ces insuffisances et ces difficultés tient au niveau intellectuel de beaucoup de ces femmes (QI moyen à 80 au début de l'étude en 1975). Un QI plus élevé en fin d'étude (88 en 1995), de même qu'un niveau socio-économique et un âge moyen (23 versus 21 ans) augmentés se sont

accompagnés d'un pourcentage plus élevé de femmes ayant équilibré leur phénylalaninémie avant la grossesse (51 % en 1994 versus 7 % en 1984) (4). Les résultats sont très satisfaisants quand le contrôle est atteint avant 8 semaines, y compris l'absence de cardiopathie (5-7). Sur les 414 enfants de l'étude, 31 (7,5 %) ont présenté une malformation cardiaque, 80,6 % étant survenues chez des enfants de femmes dont la phénylalaninémie durant la grossesse dépassait 15 mg/100 ml, 16,1 % chez des femmes ayant des phénylalaninémies comprises entre 10 et 15 mg/100 ml et 3,2 % seulement chez les femmes ayant des phénylalaninémies entre 6 et 10 mg/100 ml (5). Dans un travail reprenant spécifiquement ces malformations (7), les auteurs indiquent que la fréquence des cardiopathies atteint 14 % quand on ne considère que le groupe de femmes dont la phénylalaninémie dépasse 15 mg/100 ml, non contrôlée avant 8 semaines d'aménorrhée. Compte tenu de la fréquence des retards mentaux et des microcéphalies, qui dépasse 90 % chez les enfants de mères PCU non traitées et des RCIU qui dépasse 40 %, la fréquence des malformations cardiaques est inférieure à celle qui aurait été attendue ; ceci a conduit les auteurs à rechercher si la nature des mutations à l'origine de la PCU maternelle (plus de 400 mutations différentes) n'était pas en cause, mais l'étude n'a pas confirmé cette hypothèse d'une relation génotype/phénotype indépendante du niveau de l'hyperphénylalaninémie maternelle. Il est possible que d'autres facteurs soient impliqués dans le développement de ces cardiopathies ; Koch et al. ont évoqué ainsi la possibilité d'un déficit nutritionnel associé (B12, folates, protéines) (4).

Par rapport aux fréquences relatives connues sur l'ensemble des cardiopathies congénitales, la coarctation de l'aorte et l'hypoplasie du cœur gauche sont sur-représentées dans l'embryofœtopathie hyperphénylalaninémique ; les autres malformations cardiaques rencontrées sont par ordre décroissant : la tétralogie de Fallot et le canal artériel (respectivement au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> rang derrière la coarctation), la CIV, la sténose aortique, la sténose pulmonaire, la CIA, l'insuffisance mitrale, l'atrésie mitrale et la bicuspidie aortique.

En France, une première évaluation faite en 2000 a relevé 134 grossesses chez 79 mères PCU dont 103 ont pu être analysées ; elles ont conduit à 10 avortements spontanés, 2 interruptions volontaires (IVG) et 20 interruptions médicales (IMG) en raison d'un risque jugé excessif d'embryofœtopathie (EFH). Parmi les 71 enfants nés vivants, 31 présentent une EFH qui, associés aux 10 IMG, représentent 41 « échecs », soit 40 % ; 40 enfants ont des mensurations et un examen clinique normaux à la naissance, les faisant considérer comme normaux sans que nous disposions encore d'évaluation psychomotrice à

distance permettant de confirmer cette bonne impression. Ces résultats sont préoccupants. Ils ont conduit l'AFDPHE à réaliser une campagne d'information, auprès des médecins, des sages-femmes, des gynécologues-accoucheurs, à éditer des brochures d'information destinées aux jeunes filles et aux jeunes femmes PCU, à inciter les présidents des associations régionales (AFDPHE) et les référents en charge du suivi des malades à mettre en œuvre tous les moyens pour retrouver et reprendre l'information des « perdues de vue ». Les résultats observés sur l'ensemble des grossesses s'opposent en effet aux résultats obtenus dans les 33 grossesses ayant bénéficié d'un régime instauré en pré-conceptionnel avec 2 avortements spontanés, 1 IVG, aucune IMG, 3 fœtopathies et 27 enfants normaux, soit 90 % de bons résultats. Cette évaluation est en cours d'actualisation cette année (2002).

Une prise en charge efficace suppose une équipe médicale et diététique entraînée au suivi des PCU (8), un suivi obstétrical et échographique régulier, des contrôles hebdomadaires de phénylalaninémie jusqu'à 20 semaines et bi-hebdomadaires au-delà, des bilans nutritionnels complets chaque mois (acides aminés plasmatiques en particulier tyrosine ; fer ; zinc ; B<sub>9</sub> ; B<sub>12</sub>) de façon à maintenir les phénylalaninémies entre 2 et 6 mg/100 ml et à assurer, le cas échéant, une supplémentation, en particulier en tyrosine ou en B<sub>12</sub>. Dans notre expérience nancéienne de 7 femmes PCU, 4 ont aujourd'hui terminé leur grossesse et donné naissance à 7 enfants normaux ayant un développement psychomoteur normal. Une d'entre elles a eu 3 enfants, une autre 2 enfants et leurs deuxième et troisième grossesses ont été plus aisées à conduire, plus faciles psychologiquement et socialement que la première. Le fait qu'il soit de plus en plus admis que le contrôle de la phénylalaninémie doit être assuré au-delà de l'enfance durant l'adolescence et même à l'âge adulte (9) avec des phénylalaninémies maintenues inférieures à 20, voire 15 mg/100 ml, devrait améliorer la situation, diminuer la fréquence des EFH et des IMG liées à ce risque. On pourra toujours cependant être confronté à cette situation où, malgré une information attentive de la famille, de l'adolescente puis de la jeune femme elle-même, la grossesse n'aura pas été programmée et la question posée sera celle de conseiller la poursuite ou l'interruption de la grossesse en fonction de l'âge de celle-ci et des taux de phénylalaninémie. Koch et al. (4) insistent sur la prudence qui doit présider à une interruption de grossesse, des résultats étonnamment favorables pouvant être observés malgré un régime instauré tardivement (au-delà de 10 semaines). Nous venons ainsi d'encourager à poursuivre sa grossesse une femme PCU ayant atteint 9 semaines de gestation et ayant,

sans aucun avis médical, diététique, ni contrôle de ses phénylalaninémies, repris un régime plus strict en début de grossesse mais avec une phénylalaninémie encore excessive au moment de la consultation à 9 mg/100 ml.

Les risques pour la descendance des enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal systématique ne se limitent pas à la PCU. Bien que les effets d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement cérébral du fœtus ne soient pas clairement définis, différents travaux indiquent que le quotient intellectuel de l'enfant pourrait en être affecté. Même une hypothyroïdie maternelle modérée pourrait interférer avec le développement cérébral du fœtus (10). Chez la femme hypothyroïdienne, la posologie de la T4 doit être augmentée de 45 % pour répondre aux besoins et maintenir la concentration en TSH à des valeurs normales (11), sans que les raisons précises d'une telle augmentation des besoins soient bien comprises (12). L'augmentation de la TBG n'explique pas, à elle seule, cette augmentation des besoins qui se poursuit tout au long de la grossesse, alors que l'augmentation de la TBG est achevée à la fin du premier trimestre. L'augmentation des besoins en T4 correspondrait aussi à une dégradation placentaire de la T4, à un transfert de T4 au fœtus et à une clairance maternelle accrue de cette hormone.

Le monitoring des jeunes femmes dépistées et traitées depuis la naissance par un régime pauvre en PhA dans la PCU et par la L-thyroxine dans l'hypothyroïdie devra donc être particulièrement attentif durant les grossesses pour éviter tous ces risques.

*Résumé*

*L'embryofetopathie hyperphénylalaninémique (RCIU, microcéphalie, retard mental, dysmorphie et parfois cardiopathie) était connue avant même le dépistage néonatal systématique de la phénylcétonurie (PCU). Si le régime restrictif en phénylalanine, nécessaire à la prévention de l'arriération mentale, peut être élargi à partir de 8 à 10 ans, la survenue d'une grossesse impose une rééquilibration préalable de la phénylalaninémie entre 2 et 6 mg/100 ml.*

*L'efficacité de cette prise en charge est aujourd'hui démontrée mais beaucoup de jeunes femmes y échappent pour diverses raisons. Une étude collaborative américaine pourtant prospective a montré des résultats très décevants tenant au retard fréquent de la prise en charge.*

*En France, sur 134 grossesses, 103 ont pu être analysées avec 10 avortements spontanés, 2 IVG, 20 IMG (en raison de phénylalaninémies excessives) et 31 enfants souffrant d'embryofetopathie (EFH), soit 40 % d'échecs si on additionne IMG et EFH. Ceci contraste avec les résultats observés quand on ne retient que les 33 grossesses ayant bénéficié d'un régime débuté en pré-conceptionnel (90 % de bons résultats). Une meilleure information des familles, des jeunes filles et femmes, des médecins généralistes, des obstétriciens et des sages-femmes, est indispensable pour réduire au maximum le risque de EFH et les situations obligeant à une IMG.*

**Bibliographie**

1. Perry TL, Hansens S, Tischler B, Richards FM, Sokol M. Unrecognized adult phenylketonuria : implications for obstetrics and psychiatry. *N Engl J Med* 1973 ; 289 : 395-8.
2. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia : an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1202-8.
3. Murphy D, Saul I, Kirby M. Maternal PKU and phenylalanine restricted diet : studies of seven pregnancies and of offspring produced. *Ir J Med Sci* 1985 ; 154 : 66-70.
4. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Guttler F et al. Maternal phenylketonuria : an international study. *Mol Gen Metab* 2000 ; 71 : 233-9.
5. Platt L, Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria : report of a 12 years study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 326-33.
6. Rouse BM, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, Trefz F et al. Maternal phenylketonuria syndrome : congenital heart defects, microcephaly and development outcomes. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 57-61.
7. Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Malaton R, Rouse BM, Trefz F et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria : report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 636-42.
8. Abadie V, Depondt E, Bresson JL, Vidailhet M. Recommandations diététiques pour les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 397-406.
9. Endres W. Diet in Phenylketonuria : how long ? Policies under discussion. *Ann Nutr Metab* 1998 ; 42 : 63-7.
10. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 291-5.
11. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990 ; 523 : 91-6.
12. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1072-8.