

Synthèse à destination du médecin traitant

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

La phénylcétonurie



Filière G2M

Maladies Héritaires du **M**étabolisme

Synthèse à destination du médecin traitant

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

La PCU représente les formes nécessitant un traitement (taux de Phé sans traitement ni régime $>360 \mu\text{mol/L}$ [$>6 \text{ mg/dL}$]) alors que les formes modérées (taux de Phé $<360 \mu\text{mol/L}$ [$<6 \text{ mg/dL}$]) appelées hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) n'ont besoin que d'une simple surveillance.

La PCU est dépistée à la naissance chez tous les enfants par la mesure du taux sanguin de phénylalanine sanguine à 3 jours de vie, via le dépistage néonatal. Depuis le début des années 70, plus de 2000 patients ont été dépistés et traités depuis la naissance.

Il faut savoir rechercher la PCU chez des patients non dépistés atteints d'un retard du développement psychomoteur, de traits autistiques, surtout si ceux-ci sont accompagnés de troubles cutané-phanériens (dépigmentation, cheveux clairs, eczéma). du fait de l'embryofoetotoxicité de taux élevés de Phé, il faut également rechercher la PCU chez les femmes non dépistées qui ont des enfants présentant une microcéphalie, une hypotrophie et diverses malformations (en particulier cardiaques) associées à un retard du développement psychomoteur.

La prise en charge initiale devra systématiquement éliminer un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de la PAH.

Le diagnostic repose sur la présence d'une hyperphénylalaninémie isolée. Il peut être confirmé par l'étude moléculaire.

Grâce au dépistage néonatal et à l'instauration d'un traitement précoce, le devenir de ces patients est normal.

La prise en charge thérapeutique repose sur la baisse des taux de Phé, soit par un régime diététique contrôlé en phénylalanine, soit par un traitement médicamenteux (saproptérine) soit par une combinaison de ces deux approches thérapeutiques.

Ce traitement réalisé sous la supervision d'une équipe médico-diététique spécialisée doit permettre de maintenir les taux de Phé dans les taux cibles pour l'âge : contrôle strict ($120 - 360 \mu\text{mol/L}$ [$2 - 6 \text{ mg/dL}$]) jusqu'à l'âge de 12 ans et $< 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) par la suite. Des taux $< 900 \mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) sont acceptables chez les adultes qui n'ont aucun retentissement clinique et chez qui la reprise du traitement est difficile à observer.

Tout patient PCU doit bénéficier d'un suivi régulier comprenant le contrôle des taux de phénylalanine ainsi qu'un bilan nutritionnel et métabolique annuel. L'étude du statut osseux et un bilan neuropsychologique doivent faire partie, si possible, du suivi systématique de ces patients.

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) en cas de grossesse sans contrôle strict des taux de Phé. Ce risque peut être évité grâce à la mise en place d'un contrôle strict des taux de Phé dès la période préconceptionnelle et jusqu'à l'accouchement.

Les patients PCU doivent être suivis dans des centres de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme ou dans des centres régionaux liés aux centres de dépistage néonatal habitués à cette pathologie.