

Mise au point

## Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie

### Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the french guidelines

V. Abadie <sup>a,\*</sup>, J. Berthelot <sup>b</sup>, F. Feillet <sup>c</sup>, N. Maurin <sup>d</sup>, A. Mercier <sup>a</sup>, H. Ogier de Baulny <sup>e</sup>, L. de Parscau <sup>f</sup>, et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

<sup>a</sup> Fédération de pédiatrie, hôpital Necker-Enfants-Malades, assistance publique-hôpitaux de Paris, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie A génétique, centre Robert-Debré, 4, rue Larret, 49000 Angers, France

<sup>c</sup> Service de médecine infantile 3, hôpital d'Enfants, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre, France

<sup>d</sup> Service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital d'Enfants la Timone, 13005 Marseille, France

<sup>e</sup> Service de neurométabolisme, hôpital Robert-Debré, assistance publique-hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

<sup>f</sup> Département de pédiatrie et génétique médicale, CHU de Morvan, 29609 Brest cedex, France

Reçu le 5 décembre 2004 ; accepté le 7 février 2005

Disponible sur internet le 24 mars 2005

#### Résumé

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme qui touche en France environ une naissance sur 15 000. Elle bénéficie d'un dépistage néonatal systématique, régionalisé et coordonné depuis 1978 grâce à l'action de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Néanmoins, aucun consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie n'a été publié à ce jour. Ce consensus a été établi grâce à un travail collaboratif entre le groupe de travail national responsable de la PCU (dirigé par L. de Parscau) et l'ensemble des responsables médicaux régionaux. Ce consensus spécifie les procédures diagnostiques minimales à effectuer pour assurer une prise en charge optimale des enfants atteints. Tous les enfants atteints de PCU, c'est-à-dire ceux dont les taux dépassent 10 mg/dl (600 µmol/l) sous régime normal, justifient une mise au régime pauvre en phénylalanine la plus précoce possible, afin de maintenir un équilibre métabolique entre 2 et 5 mg/dl jusqu'à l'âge de dix ans. Au-delà, des arguments plaident pour un relâchement progressif et contrôlé du régime, sans dépasser 15 mg/dl jusqu'à la fin de l'adolescence et 20 à 25 mg/dl chez l'adulte. L'ensemble des patients atteints de PCU doit être surveillé à vie, afin de dépister ceux qui toléreraient moins bien le relâchement diététique et d'assurer une prévention stricte de l'embryopathie phénylcétonurique.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disease affecting about one birth out of 15 000. From 1978, a national systematic neonatal screening was set up in France with a regional organisation. French rational and guidelines have been established by the national PKU group with the collaboration of all the physicians responsible for the regional centres. These guidelines specify the minimal diagnosis procedures leading to an optimal treatment of all patients. A low-phenylalanine diet must be started as soon as possible in the neonatal period for all newborns whose phenylalanine levels are above 10 mg/dl. The dietary control must keep the phenylalanine plasma levels between 2 and 5 mg/dl until 10 years of age. After this age, several data argue for a progressive and controlled relaxation of the diet, keeping the phenylalanine level below 15 mg/dl until the end of the adolescence and below 20 to 25 mg/dl in adulthood. All PKU patients must be followed up for life, in order to screen those who may not bear the diet relaxation and in order to strictly prevent maternal PKU deleterious consequences.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [veronique.abadie@nck.ap-hop-paris.fr](mailto:veronique.abadie@nck.ap-hop-paris.fr) (V. Abadie).

Mots clés : Phénylcétonurie ; Dépistage néonatal ; Consensus thérapeutique ; Embryopathie phénylcétonurique

Keywords: Phenylketonuria; Neonatal screening; Guidelines; Pregnancy

## 1. Introduction

La phénylcétonurie (PCU) bénéficie depuis le début des années 1970 d'un dépistage néonatal systématique et d'un traitement diététique qui ont permis d'éradiquer les effets néfastes de cette pathologie héréditaire du métabolisme sur le développement mental de l'enfant. Environ 80 enfants naissent en France par an avec une hyperphénylalaninémie, dont 98 % ont un déficit en phénylalanine-hydroxylase (PAH), et un peu plus de la moitié ont une phénylcétonurie (environ 50 nouveaux cas par an = incidence de 1/16 458 de 1970 à 2002 [1]). L'organisation régionale du dépistage et de la prise en charge a pour objectif de concentrer les compétences dans une (ou plusieurs pour les régions à forte densité) équipe référente, permettant d'optimiser les résultats à long terme du dépistage néonatal. Les modalités de prise en charge sont néanmoins disparates pour deux raisons principales, d'une part, plusieurs questions théoriques sont encore en cours d'évaluation dans le domaine thérapeutique de la PCU et d'autre part il n'existe actuellement pas de guide thérapeutique consensuel national dans un pays où la répartition géographique des cas dépistés et la faible incidence de la maladie aboutissent à une grande disparité des effectifs des cohortes.

Le consensus proposé aujourd'hui a pour but de définir les modalités d'organisation et les principes thérapeutiques à la fois minimaux et optimaux, accessibles à toutes les équipes. Il est en effet indispensable d'homogénéiser les attitudes médicales face à des familles de mieux en mieux informées par le web et par le biais d'une association de parents et de patients, aujourd'hui nationale et active.

Ce texte confirme les points qui ont déjà fait l'objet d'un consensus international, il différencie ce qui est du domaine des soins performants de ce qui reste du domaine de la recherche, étayés par l'expérience des équipes les plus anciennes et les données les plus récentes de la littérature.

## 2. Bilan initial

Le bilan initial proposé aux enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie a plusieurs objectifs diagnostiques et pratiques. Sur le plan diagnostique, il faut confirmer l'hyperphénylalaninémie, éliminer une cause secondaire d'élévation de la phénylalanine circulante, en particulier une pathologie à retentissement hépatique, éliminer un déficit sur l'une des voies métaboliques des ptéines, cofacteurs de la PAH, et approcher l'identification de la forme phénotypique de l'hyperphénylalaninémie de l'enfant, en sachant que la maturation de son système enzymatique PAH ne sera optimale qu'après l'âge de trois ans. Sur le plan pratique, il faut annon-

cer le diagnostic aux parents, en toute clarté et réassurance, leur expliquer les mesures thérapeutiques et les éduquer à la prise en charge et à la surveillance de leur enfant.

### 2.1. Conduite à tenir initiale en fonction du taux de phénylalanine au dépistage

Le niveau de phénylalanine plasmatique au dépistage indique le degré d'urgence avec lequel il faut confirmer le chiffre et/ou convoquer l'enfant et sa famille (Fig. 1). Tout enfant dont le taux de phénylalanine dépasse 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l) justifie une convocation par le médecin hospitalier qui en sera le référent. Cette convocation s'effectue par téléphone, dans le but de voir l'enfant en consultation si le taux est inférieur à 10 mg ou de le convoquer en hospitalisation (traditionnelle ou de jour) si le taux dépasse 10 mg. Une exception à cette recommandation concerne le prématuré. Un taux élevé (quel que soit le chiffre) chez un enfant prématuré nécessite un contrôle biologique effectué par le service de néonatalogie où l'enfant est hospitalisé, dans les huit jours qui suivent le taux de dépistage.

Pour tout enfant dépisté, on doit se préoccuper du statut de sa fratrie et prévoir un dosage de phénylalanine aux membres de la fratrie qui n'auraient pas bénéficié d'un dépistage néonatal, quel que soit leur âge au moment du diagnostic du cas index.

### 2.2. Enfants justifiant une consultation

Les taux sont interprétés en fonction des apports de phénylalanine dans l'alimentation, lait maternel ou artificiel, c'est-à-dire en fonction de la concentration en protéines du lait

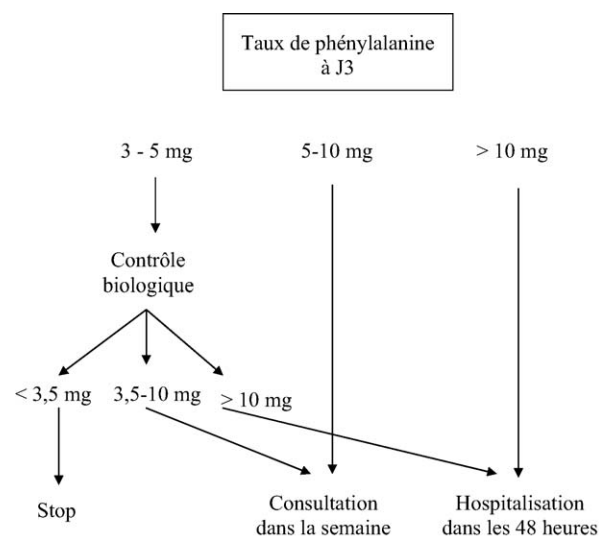


Fig. 1. Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à j3.

ingéré. La réalisation d'un aminogramme plasmatique permet de confirmer l'hyperphénylalaninémie et d'éliminer une insuffisance hépatique (notamment une galactosémie) ou une autre aminoacidopathie (notamment une tyrosinémie ou une leucinose). Des urines et du sang sur papier buvard de type Guthrie sont prélevés pour analyse du profil urinaire des ptérides et dosage de la Dihydroptéridine réductase (DHPR) selon le protocole du laboratoire de J.L. Dhondt (Annexe A). L'enfant est revu en consultation dès l'obtention des résultats pour mettre en place le suivi ultérieur. Si l'enfant est allaité par sa mère, cet allaitement n'est pas interrompu et les taux de phénylalanine sont surveillés de façon hebdomadaire jusqu'au sevrage. Si l'enfant est allaité artificiellement, le lait est modifié pour un lait usuel le moins riche possible en protéines (Evolia 1<sup>®</sup>, SMA classic 1<sup>®</sup>, Bledilait 1<sup>®</sup>, Enfalac<sup>®</sup> ou Modilac 1<sup>®</sup>) en vérifiant les formules susceptibles de changer.

### 2.3. Test de charge en phénylalanine

L'intérêt de ce test fait l'objet de discussions. Le test de charge en phénylalanine permet de savoir d'emblée avec une bonne vraisemblance si l'enfant aura ou non besoin d'un substitut protéique, c'est-à-dire de différencier une hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) d'une PCU atypique, auquel cas il vaut mieux démarrer la prise de substitut tout de suite que de risquer un refus ultérieur de l'enfant s'il s'est habitué pendant plusieurs mois à la saveur exclusive d'un lait normal. Cependant, la suspicion de PCU atypique est possible chez les enfants au sein (apports protéiques faibles) dont les taux sont d'emblée proches de 10 mg/dl. En revanche, la probabilité d'une PCU atypique est très faible pour ceux qui reçoivent déjà près de 500 mg par jour de phénylalanine, sous forme de lait artificiel et dont les taux sont proches de 5 mg/dl. En effet, la maturation enzymatique pendant les premiers mois a en règle pour conséquence d'améliorer la tolérance en phénylalanine. Or, le test de charge représente un stress pour les parents car il complique la prise en charge initiale et représente un effet délétère probable pour l'enfant, à un âge où la réduction des taux circulants de phénylalanine est une urgence. Il est donc recommandé de faire le test de charge chez les enfants bénéficiant d'un allaitement artificiel ou mixte dont les taux sont entre 6 et 10 mg.

Procédure : Après une prise orale de 500 mg par jour de phénylalanine, pendant quatre jours consécutifs à domicile, on réalise un dosage du taux de phénylalaninémie au matin du cinquième jour. Si le test de charge montre un taux supérieur à 10 mg/dl, le diagnostic de PCU atypique est suspecté et l'enfant est mis au régime avec d'emblée prise d'un substitut et conservation d'apports naturels en phénylalanine correspondant à sa tolérance. Si le test de charge montre des chiffres inférieurs à 10 mg/dl, on peut affirmer le diagnostic d'HMP et se contenter d'une surveillance. Si les apports spontanés du bébé sont déjà supérieurs à 500 mg/jour au moment du diagnostic, le test de charge est inutile et les taux de l'enfant à cette date valident le diagnostic initial d'HMP.

### 2.4. Enfants justifiant une hospitalisation

Cette hospitalisation a pour but d'expliquer la pathologie, de rassurer les familles sur l'efficacité thérapeutique et le bon pronostic si les consignes sont bien suivies. Ces explications justifient des entretiens itératifs avec les médecins, la diététicienne, la psychologue. Tous ces premiers mots sont essentiels et nécessitent de prendre du temps. D'un point de vue biologique, il faut faire un dosage urinaire des ptérides et un dosage sanguin de DHPR et un aminogramme plasmatique.

Le régime est mis en route dès l'arrivée avec la prescription exclusive d'un substitut sans phénylalanine, avec dosage toutes les 48 heures de la phénylalaninémie plasmatique jusqu'à chute des taux en dessous de 2 mg/dl. Les taux sont ensuite équilibrés entre 2 et 5 mg/dl en mélangeant le substitut sans phénylalanine à un lait normal pour nourrisson choisi parmi les plus pauvres en protéines. En cas d'allaitement maternel, celui-ci est interrompu pendant la phase de descente des taux puis repris en donnant à l'enfant une tétée au sein alternée avec une prise de substitut sans phénylalanine ou une prise d'une quantité contrôlée de substitut complétée par le lait maternel. En cas d'échec, on revient au protocole d'allaitement artificiel.

La tolérance de l'enfant est transitoirement estimée comme la quantité de phénylalanine quotidienne qu'il peut ingérer par 24 heures pour que ses taux sanguins restent entre 2 et 5 mg/dl.

Toutes les formalités administratives et les prescriptions spécifiques sont mises en place :

- imprimé Pires de 100 % pour le centre de sécurité sociale accompagné du formulaire de recommandations édité par l'AFDPHE, destiné au médecin expert de la caisse d'assurance maladie ;
- adresse de la pharmacie d'officine ou du lieu où seront livrés les produits ;
- Première ordonnance de substitut adressée à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris (PCH) ;
- double du dossier de demande de prise en charge pour la PCH ;
- prescription d'un stylo autographique pour les contrôles biologiques à domicile.
- les parents sont parallèlement formés à la réalisation des prélèvements sanguins.

Le test de charge en phénylalanine n'est pas utile chez les enfants dont le taux est spontanément supérieur à 10 mg dans la mesure où l'enfant aura de toute façon un substitut d'emblée et où il est trop tôt pour pouvoir estimer son phénotype par le test de charge.

### 2.5. Le test en tétrahydrobioptérine (BH4)

Le test de charge en BH4 avait antérieurement pour but d'éliminer rapidement un déficit en bioptérine synthétase. En effet, 20 mg de BH4 per os provoquent dans ce cas une chute de la phénylalanine dans les six heures qui suivent. Il permet également de dépister les formes dites « BH4 sensibles »,

mais ceci est encore du domaine de la recherche clinique [2]. Aujourd'hui, la fiabilité de l'analyse en HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) du profil urinaire des ptéridines et le dosage sanguin de DHPR sur Guthrie permettent de façon quasi absolue d'éliminer une anomalie du métabolisme du cofacteur de la PAH. Ces résultats sont obtenus en deux semaines. Il n'y a donc pas d'indication à faire un test en BH4 dans l'identification diagnostique d'une hyperphénylalaninémie. Ce test reste du domaine de la recherche.

## 2.6. Génotypage

L'identification des mutations du gène PAH des patients PCU a deux intérêts. Le premier est de pouvoir effectuer une corrélation phénotype/génotype dans la mesure où l'enfant est porteur de mutations dont l'effet sur le phénotype est connu et validé comme bien corrélé. Ceci permet notamment d'espérer une amélioration de la tolérance dans les premières années pour les enfants porteurs d'au moins une mutation dite « faible » [3–5]. Le second intérêt est lié à l'analyse du caractère BH4-sensible dont on sait qu'il est lié à certaines mutations dont la liste se constitue progressivement. Cependant, peu de laboratoires en France peuvent rechercher les mutations du gène PAH. De plus, les données génotypiques ne modifient pas l'attitude thérapeutique initiale. En pratique le génotypage n'est pas systématique à ce jour.

## 3. Suivi de zéro à trois ans

### 3.1. Suivi des HMP probables (taux spontanément < 10 mg/dl, ne justifiant pas de régime [6])

Les contrôles de phénylalaninémie sont effectués à domicile jusqu'au sevrage de l'allaitement maternel puis après l'introduction du lait de suite, des céréales, des laitages et de la viande, puis à trois ans. Ce schéma peut être modifié, c'est-à-dire intensifié si les taux sont proches de 10 mg/dl. Dans ce cas (taux entre 8 et 10 mg/dl) les apports protéiques sont restreints au minimum des besoins pour l'âge, c'est-à-dire 2 g/kg par jour, en utilisant un lait pauvre en phénylalanine ou en réduisant les apports en viande.

### 3.2. Suivi des phénylcétonuries typiques et atypiques justifiant un régime

L'objectif est de maintenir les taux de phénylalaninémie entre 2 et 5 mg/dl, en évitant au maximum les pics. Les mesures des taux sont effectuées le matin à jeun ou à une autre heure convenue avec les familles, mais de façon identique pour tous les tests chez un enfant donné.

Les prélèvements sont effectués à domicile une fois par semaine, adressés par courrier à la diététicienne, au laboratoire ou au médecin selon les équipes. Le résultat est communiqué aux parents le jour d'obtention du résultat du dosage, par courrier en cas de taux satisfaisant ou commenté par téléphone quand il ne l'est pas.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de l'éloignement géographique, de la qualité de l'équilibre biologique et de l'état d'inquiétude des parents : environ tous les deux mois la première année puis tous les trimestres jusqu'à trois ans.

Le système de part pondérale (une part = 20 mg de phénylalanine) est progressivement expliqué aux parents à mesure que commence la diversification. Les tableaux de compositions d'aliments qu'ils pourront trouver sur le web sont également commentés avec eux. Leur utilisation est souvent trop complexe.

## 4. Réévaluation, test de charge en phénylalanine

À l'âge de trois ans, les enfants atteints de phénylcétonurie typique ou atypique doivent faire l'objet d'une réévaluation, à un moment où leur système enzymatique est développé. Cette réévaluation permet de définir le phénotype définitif du patient (typique ou atypique) et de prévoir de façon plus concrète le type de tolérance qu'il aura quand il ira en collectivité, voire de commenter le type de régime susceptible d'être proposé à l'âge de dix ans.

Un régime riche en protéines naturelles (3 g/kg par jour de protéine) est donné pendant quatre jours en réduisant le substitut et en apportant des protéines sous forme de lait en poudre mélangé à l'alimentation habituelle, avec dosage de phénylalanine à j1, j3 et j5.

Si le taux atteint à j5 est supérieur à 20 mg/dl, le diagnostic de PCU typique est affirmé, en sachant qu'il existe un continuum de formes cliniques et qu'un enfant qui monte à 21 mg/dl aura une tolérance en phénylalanine autour de 350 mg/j alors que celui qui monte à 35 mg/dl ou plus ne dépassera pas 200 mg/j de tolérance. Si le taux atteint est entre 10 et 20 mg/dl, le diagnostic définitif de PCU atypique est retenu avec la même remarque que précédemment.

Le régime sera réadapté en fonction de ce test de charge, en apportant à l'enfant le maximum de protéines naturelles permettant de maintenir ses taux entre 2 et 5 mg/dl et en complétant en substitut pour arriver à ses besoins protéiques adaptés (maximum 2 g/kg par 24 heures)

Par ailleurs, un bilan nutritionnel clinique et biologique avec aminogramme, bilan martial, dosage de vitamines A et B12, bilan lipidique, dosage d'oligoéléments (Sélénium, Zinc), de carnitine, bilan phosphocalcique et un âge osseux avec mesure du rapport corticodiaphysaire est réalisé.

## 5. Suivi après trois ans

### 5.1. Suivi des HMP

S'il s'agit d'un garçon dont la croissance est normale et dont les taux de phénylalaninémie à trois ans avec un régime normal déjà riche en viande, sont inférieurs à 6 mg, le suivi peut être interrompu. Si, dans les mêmes conditions, les taux

sont entre 6 et 10 mg/dl, la surveillance est poursuivie au rythme de tous les deux ans jusqu'à l'adolescence.

S'il s'agit d'une fille, la surveillance est indispensable jusqu'à l'âge adulte, avec réalisation d'un ou deux taux par an si les taux sont entre 6 et 10 mg/dl et tous les deux ans si les taux sont entre 3,5 et 6 mg/dl. La justification du suivi pour la prévention de l'embryopathie est d'emblée expliquée aux parents. La brochure d'information est remise aux filles dès l'âge de 15/16 ans.

Le diagnostic d'HMP est inscrit dans le carnet de santé.

## 5.2. Suivi des PCU

### 5.2.1. Éléments de la surveillance

**5.2.1.1. Surveillance biologique.** Les contrôles de phénylalanine restent bimensuels jusqu'à l'âge de cinq ans, mensuels entre cinq et dix ans, puis trimestriels jusqu'à la fin de la croissance (15/16 ans), annuels ensuite. Un bilan nutritionnel biologique avec aminogramme, bilan martial, dosage de vitamines B12 et A, bilan lipidique, dosage d'oligoéléments (Sélénium, Zinc), carnitine et bilan phosphocalcique est effectué tous les deux à trois ans [7–10].

**5.2.1.2. Surveillance clinique.** Les enfants sont vus en consultation pluridisciplinaire au minimum deux fois par an jusqu'à l'âge de dix ans, tous les ans ensuite. Des consultations peuvent avoir lieu plus souvent si l'équilibre biologique est mauvais ou si les parents en ressentent le besoin. Des consultations téléphoniques sont fréquentes, notamment avec la diététicienne. Une écoute de la psychologue est à la disposition des familles en dehors des consultations médicales programmées. Le diagnostic de PCU et la contre-indication des médicaments sucrés à l'aspartam sont inscrits dans le carnet de santé.

**5.2.1.3. Surveillance psychométrique.** Bien que la détermination des quotients intellectuels (QI) soit une méthode d'évaluation du développement des enfants assez grossière et que les résultats des différentes équipes aient montré des résultats moyens autour de 100, avec une différence d'environ huit points entre les enfants atteints traités et leurs germains non atteints, il est utile de poursuivre cette évaluation [11]. D'une part, elle « caractérise » l'enfant si un travail de recherche clinique sur toutes fonctions cognitives ou psychométriques est entrepris, et surtout, elle permet un dépistage des troubles de l'apprentissage et la mise en place de moyens rééducatifs en cas de constatation de difficultés, et ce avant l'échec scolaire. Enfin, elle permet de garder le contact entre la famille et le psychologue clinicien susceptible d'être sollicité pour soutenir les parents et la famille face à la maladie.

Les méthodes d'évaluation recommandées sont le WPSI (*Wechsler Pediatrics Scale Intelligence*) à 3/4 ans au cours de la première année de maternelle, le WPPSI (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) à 6/7 ans au cours du CP, le WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) à

dix ans au cours du CM2, le WISC à 14/15 ans, en fin de troisième, le WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) adulte. Les enfants atteints d'HMP ne sont pas testés. Enfin, le suivi neurologique systématique par EEG ou imagerie cérébrale n'est pas recommandé en dehors de programmes de recherche.

### 5.2.2. Seuils de phénylalanine plasmatique recommandés et durée du régime

La réflexion concernant l'âge d'arrêt du régime est complexe. Une analyse exhaustive de la littérature permet d'avancer des données qui peuvent être considérées comme des certitudes et d'autres qui ne le sont pas et qui justifient soit des travaux de recherche supplémentaires, soit une attitude de prudence ou de raison qui doit avoir l'honnêteté de dire qu'elle n'a pas de bases scientifiques solides [12–14]. Le débat est sensiblement différent selon la tranche d'âge de l'enfant.

**5.2.2.1. Enfance : 3–10 ans.** Le maintien d'un régime strict pendant toute la première décennie est une donnée acquise pour toutes les équipes [15]. Différencier un seuil de phénylalanine à ne pas dépasser entre les périodes 0–5 ans et 5–10 ans, comme le font les anglais, est justifié par une donnée théorique et une publication. La donnée théorique est celle de la vitesse de croissance cérébrale (myélinisation) massive de zéro à cinq ans, beaucoup plus lente ensuite [16]. La publication, anglaise, corrèle le QI d'un enfant et la moyenne de ses taux de phénylalanine pendant les deux ans qui précèdent le test. Cette corrélation s'amenuise avec l'âge pour ne plus être significative à partir de neuf ans [17]. À l'inverse, l'étude du groupe collaboratif allemand montre bien que les enfants dont les taux restent inférieurs à 5 mg jusqu'à l'âge de dix ans ont des résultats intellectuels (en QI) supérieurs à ceux dont les taux s'élèvent doucement jusqu'à 10 mg dans la période 5–10 ans [18–21]. Cette différenciation nous paraît donc inutile à formaliser, même si l'attitude est sans doute différente si des taux à 9 mg/dl sont observés chez un enfant de deux ans ou de neuf ans. En pratique la recommandation est de maintenir des taux entre 2 et 5 mg jusqu'à dix ans.

**5.2.2.2. Adolescence : 11–18 ans.** Plusieurs études montrent que les QI des enfants traités tôt et jusqu'à dix ans restent ultérieurement stables jusqu'à l'âge adulte [22]. Néanmoins, la poursuite du régime strict jusqu'à la fin de l'adolescence peut être justifiée par plusieurs arguments. Le premier est la persistance théorique d'une myélinisation de certaines synapses jusqu'à l'âge adulte [23]. La seconde est la constatation de ralentissement des performances neuropsychométriques de type « temps de réaction de choix » chez les enfants et les adolescents lorsque les taux s'élèvent. Toutefois cet effet s'amenuise avec l'âge [24,25]. La signification pratique de ce ralentissement des temps de réaction de choix dans le fonctionnement intellectuel quotidien n'est pas connue. Enfin, l'adolescence correspond à la période de la scolarité secondaire où l'enfant joue son avenir professionnel, ce qui invite à la prudence vis-à-vis d'un risque de « perte de chance ». Il

ne faut néanmoins pas sous-estimer l'effet délétère social et psychologique du maintien d'un régime strict. Ceci est surtout vrai pour les phénotypes atypiques chez qui la libéralisation du régime permet d'alléger de façon importante la contrainte psychologique de se sentir « au régime » donc différent de ses pairs, à un âge de la vie où la notion d'identification à un groupe social est importante.

En fait, il existe très vraisemblablement plusieurs facteurs de variation interindividuelle qui justifient une attitude « au cas par cas » chez les patients qui rentrent au collège. Le premier facteur de variation est organique et tient à la différence de tolérance cérébrale à l'hyperphénylalaninémie circulante, soit par passage réduit à travers la barrière hémomeningée, soit par équilibre différent des neuromédiateurs intracérébraux ou périphériques [26–29]. La seconde différence interindividuelle tient aux effets de contrainte qui sont vécus plus ou moins facilement selon l'équilibre psychoaffectif de chacun. Pour identifier ces différences interindividuelles, des études sont en cours pour évaluer les performances cognitives des patients testés à différents taux contrôlés de phénylalanine. Une évaluation psychologique, qui mériterait d'être formalisée, permettrait également d'apprécier la tolérance psychique des adolescents vis-à-vis du régime [30,31].

Faut-il faire une différence de seuils entre les années de collège (11–15 ans) et les années de lycée (16–18 ans) ? En principe, la maturation physiologique d'un adolescent est acquise à la puberté, date à laquelle il devient adulte sur le plan médical et pharmacologique. C'est pourquoi, les recommandations internationales différencient en règle les 10–15 ans et les plus de 15 ans. Cela dit, dans une attitude de prudence vis-à-vis d'un risque mal connu, les médecins et les parents préfèrent souvent ne pas prendre de risque dans les trois années de lycée, qui orientent l'avenir professionnel de l'adolescent. De plus, surtout chez les garçons, la période 15–18 ans correspond à une phase de croissance staturale rapide où un arrêt du substitut risque d'aboutir à des apports protéiques et calciques insuffisants. En pratique, les recommandations sont de proposer aux enfants de plus de dix ans et à leurs parents un relâchement du régime, s'ils le souhaitent, en maintenant les seuils suivants : < 15 mg/dl (900 µmol/L) jusqu'à 15 ans pour tous ; < 15 mg/dl (900 µmol/L) jusqu'à 18 ans pour les formes typiques pour qui l'arrêt du substitut aboutirait à une carence protéinocalcique ; < 20 mg/dl (1200 µmol/L) de 15 ans à 18 ans, pour les formes atypiques qui n'élèvent pas leur taux de phénylalanine au-delà de 20 mg, une fois le régime relâché et le substitut arrêté.

Il faut donc au cas par cas, selon les résultats de la charge effectuée dans l'enfance, vérifier que les apports protéiques naturels sont suffisants et vérifier l'absence de carence protéique, martiale ou calcique si le substitut est interrompu. Pour les formes typiques, le substitut doit être maintenu et les apports protéiques naturels adaptés au type de relâchement choisi par l'enfant et sa famille. Les effets du relâchement du régime doivent être évalués par des entretiens psychologiques et une surveillance du niveau scolaire et du QI. En cas

de perturbation des fonctions cognitives, un retour à un régime plus strict sera proposé, afin de différencier les causes des symptômes qui sont malheureusement toujours plurifactorielles.

**5.2.2.3. Adulte : > 18 ans.** Chez l'adulte PCU bien traité pendant l'enfance, il y a encore moins de justification à la poursuite d'un régime strict que chez l'adolescent. Les équipes, notamment américaines, qui recommandent un traitement à vie se fondent sur des études qui analysent l'état actuel d'adultes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement optimal dans l'enfance. Ils admettent d'ailleurs que les tests psychométriques et neurocognitifs à l'âge adulte sont mieux corrélés aux taux pendant la période de régime strict initial qu'aux taux actuels de phénylalanine [32–34]. L'intégration socioprofessionnelle des adultes PCU est bonne et semble rester stable avec trois ou quatre décennies de recul [35]. Des cas de détérioration intellectuelle ou d'apparition de symptômes neurologiques à l'arrêt du régime ont été décrits chez des patients, qui pour la quasi totalité, sont des patients qui furent mal traités pendant les premières années de vie [36–38]. Il n'y a pas actuellement dans la littérature d'évaluation précise du devenir à l'âge adulte de larges cohortes de patients traités jusqu'à 18 ans dans les conditions de recommandations actuelles. Il faut néanmoins poursuivre une surveillance à vie de ces adultes et transférer leur suivi à des médecins d'adultes capables de dépister des signes neurologiques modérés [39,40]. De plus, le coût important du régime et l'ignorance des effets sur l'équilibre nutritionnel d'un régime strict prolongé invitent à une grande réserve vis-à-vis des recommandations américaines favorables à un traitement à vie.

À nouveau, il existe certainement une variation interindividuelle des effets de l'hyperphénylalaninémie et certains adultes dont les taux s'élèvent au-dessus de 25 mg décrivent des stigmates d'irritabilité, des tremblements, des déficits attentionnels, qui leur font préférer rester à des taux plus bas [40].

En pratique, en attendant que les études sur la concentration intracérébrale de phénylalanine ou les méthodes d'évaluation des performances cognitives prouvent la supériorité du maintien du régime strict, en attendant des moyens objectifs de détection du seuil de tolérance individuelle à ne pas dépasser, nous proposons un relâchement du régime avec arrêt du substitut en maintenant un régime normoprotidique pour l'âge, soit 0,75 g/kg par jour de protéines. Ceci permet de garder des taux entre 20 et 25 mg/dl même chez les adultes atteints de formes classiques. Les apports en fer, en calcium et en vitamine B12 doivent être surveillés et compensés en cas de déficit.

Les adultes qui souhaitent rester à un régime plus strict et poursuivre la prise d'un substitut le peuvent [41,42]. Chez les jeunes femmes, la poursuite d'un substitut, même en quantité faible, est conseillée comme un moyen de les maintenir dans des dispositions favorables à la problématique du régime préconceptionnel. Le suivi des femmes doit rester annuel, celui des hommes peut être réduit à une visite tous les trois

ans. Le passage à une équipe de médecins d'adultes est souhaitable. Des liens entre les équipes médicales enfant/adulte sont donc importants à développer, d'une part avec une équipe d'obstétrique référente et d'autre part avec une équipe de médecine adulte qui se formera aux maladies héréditaires du métabolisme.

## 6. Prévention de l'embryopathie phénylcétonurique

Toutes les filles dont les taux sont inférieurs à 10 mg/dl sous régime normal doivent être vues tous les deux ans en consultation et leur taux de phénylalanine doit être contrôlé. Leurs parents savent que ces consultations n'ont pour but que de ne pas se perdre de vue. Dès l'adolescence, les jeunes filles sont informées personnellement du fait qu'elles ne doivent pas démarrer une grossesse sans s'être mises à un régime permettant de maintenir leurs taux de phénylalanine en dessous de 5 mg/dl [43].

Toutes les adolescentes PCU doivent être vues en consultation au minimum tous les ans. Il leur est remis le fascicule leur expliquant les modalités de la grossesse chez la femme phénylcétonurique (ce fascicule, édité par l'AFDPHE, est disponible sur demande). Leur méthode de contraception doit être discutée dès qu'elles sont en âge d'avoir des rapports sexuels. Une consultation de gynécologie est proposée dès 15–16 ans, selon les milieux socioculturels et le souhait des adolescentes.

## Remerciements

Les auteurs remercient tous les responsables d'associations régionales et médecins prescripteurs qui ont donné leur avis sur ce consensus. Merci à Jean-Louis Dhondt pour la rédaction de l'annexe et tout son travail sur les variants.

## Annexe A : Dépistage des déficits en tétrahydrobioptérine

Pr. J.L. Dhondt : laboratoire, hôpital Saint-Philibert, 115, rue du Grand But, BP 249, 59462 Lomme cedex, Tel : +33 3 20 22 50 10 ; fax : +33 3 20 22 50 11.

## Recommandation

Ce tri diagnostique doit être réalisé chez tout nouveau-né présentant une hyperphénylalaninémie quelle que soit son importance (20 % des sujets déficitaires en tétrahydrobioptérine ont une phénylalaninémie néonatale inférieure à 6 mg/dl).

## Principe du dépistage

Les trois déficits principalement responsables de « variants » de PCU sont repérables par :

- l'analyse des ptéridines urinaires (néoptérine et biopptérine) pour les déficits en GTP-cyclohydrolase et en biopptérine synthétase.

- la mesure de l'activité DHPH dans les globules rouges pour le déficit en dihydroptéridine-réductase.

## Prélèvements

Un protocole simplifié de prélèvement permettant un acheminement facile au laboratoire est validé depuis de nombreuses années :

- prélèvement d'urine : échantillon d'urine fraîchement collecté ; imbiber une « carte de Guthrie » totalement (surtout de pas se limiter à ne déposer de l'urine que dans les cercles) ; laisser sécher à l'obscurité ; identifier la carte ;
- prélèvement de sang : sang déposé sur une « carte de Guthrie », pas moins de 3 belles tâches de sang, laisser sécher ;
- identité – date de naissance – date de prélèvement – valeur de la phénylalaninémie ;
- envoi : il peut se faire par simple courrier postal, en prenant la précaution de séparer les deux échantillons (dans des enveloppes par exemple) mais en évitant l'usage du papier aluminium ou de pochettes plastiques qui favorisent la rétention d'humidité.

## Références

- [1] Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev* 2001;65:149–58.
- [2] Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, et al. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2004;6:27–32.
- [3] Scriver CR, Hurtubise M, Konecki D, et al. PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Hum Mutat* 2003;21:333–44.
- [4] Guldberg P, Rey F, Zschocke J, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998;63:71–9.
- [5] Zschocke J. Focus on the molecular genetics of phenylketonuria. *Hum Mutat* 2003;21:331–2.
- [6] Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–6.
- [7] Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2003;26:1–11.
- [8] Robinson M, White FJ, Cleary MA, et al. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000;136:545–7.
- [9] Acosta PB, Yannicelli S. Plasma micronutrient concentrations in infants undergoing therapy for phenylketonuria. *Biol Trace Elem Res* 1999;67:75–84.
- [10] Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S129–35.
- [11] Abadie V, Rey F, Planguet F, et al. Devenir intellectuel des enfants atteints de phénylcétonurie typique après relâchement du régime. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:773–8.
- [12] Endres W. Diet in phenylketonuria: how long? Policies under discussion. *Ann Nutr Metab* 1998;42:63–7.
- [13] Cerone R, Schiaffino MC, DiStefano S, et al. Phenylketonuria: diet for life or not? *Acta Paediatr* 1999;88:664–6.
- [14] Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55–7.

- [15] Phenylketonuria (PKU): screening and management. NIH Consens Statement 2000;17:1–33 [No authors listed].
- [16] Kretschmann HJ, Kammradt G, Krauthausen I, et al. Brain growth in man. *Bibl Anat* 1986;28:1–26.
- [17] Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1991;66:311–6.
- [18] Burgard P, Schmidt E, Rupp A, et al. Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S33–8.
- [19] Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158:46–54.
- [20] Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S70–3.
- [21] Burgard P, Link R, Schweitzer-Krantz S. Phenylketonuria: evidence-based clinical practice. Summary of the roundtable discussion. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S163–8.
- [22] Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S74–9.
- [23] Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167–78.
- [24] Burgard P, Rey F, Rupp A, et al. Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr Res* 1997;41:368–74.
- [25] Weglage J, Pietsch M, Denecke J, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:693–705.
- [26] Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:431–6.
- [27] Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol* 2001;50:463–7.
- [28] Rupp A, Kreis R, Zschocke J, et al. Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:276–84.
- [29] Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83:337–40.
- [30] Levy HL, Waisbren SE. PKU in adolescents: rationale and psychosocial factors in diet continuation. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:92–7.
- [31] Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:487–96.
- [32] Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–6.
- [33] Brumm VL, Azen C, Moats RA, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:549–66.
- [34] Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, et al. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002;40:7–15.
- [35] Schmidt H, Burgard P, Pietz J, et al. Intelligence and professional career in young adults treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):97–100.
- [36] Kasim S, Moo LR, Zschocke J, et al. Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:795–7.
- [37] Weglage J, Oberwittler C, Marquardt T, et al. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:83–4.
- [38] Zhongshu Z, Weiming Y, Yukio F, et al. Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria. *Brain Dev* 2001;23:552–7.
- [39] Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, et al. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 1997;99:345–50.
- [40] Pietz J, Dunkelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–30.
- [41] Finkelson L, Bailey I, Waisbren SE. PKU adults and their return to diet: predicting diet continuation and maintenance. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:515–6.
- [42] Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, et al. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003;92:1474–8.
- [43] Feillet F, Abadie V, Berthelot J, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr* 2004;163:540–6.