

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR LA PHÉNYL- CÉTONURIE

Version du 15/11/2024

FICHE

05



MISE EN GARDE

Ce guide est issu du groupe de travail « Dépistage » de la Filière Santé Maladie Rare G2M, en association avec la SFEIM (Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme), la SFDN (Société Française de Dépistage Néonatal) et le CNCDN (Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal). Il s'appuie également sur le PNDS Phénylcétonurie (Protocole National de Diagnostic et de Soins), publié par la HAS en 2018, dont il reprend et complète les recommandations pour le dépistage néonatal.

Ce guide est une aide proposée aux cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés signalés positifs dans le cadre du programme nationale de dépistage néonatal de la Phénylcétonurie.

Il n'est pas une référence opposable pour la prise en charge des patients phénylcétonurique diagnostiqués à l'issue du dépistage néonatal, car il ne peut pas couvrir toutes les situations cliniques possibles.

RÉDACTION ET RELECTURE :

Dr Jean-Baptiste ARNOUX, CRMR MHM, Paris
Pr F FEILLET, CRMR MHM Nancy

Et le groupe de travail du PNDS Phénylcétonurie 2018 de la filière G2M.

SOMMAIRE

PATHOLOGIE

DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

PRISE EN CHARGE

ANNEXES



SOMMAIRE

1. PATHOLOGIE

Phénylcétonurie : épidémiologie

2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. Démarche diagnostique
- B. Algorithme et interprétation du résultat du dépistage
- C. Diagnostics différentiels

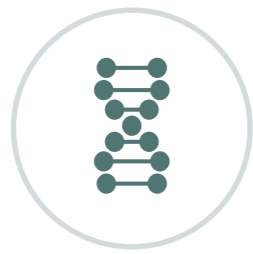
3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Prise en charge initiale du NN dépisté

4. ANNEXES

Annexe I : Guide d'annonce diagnostique

Annexe II : Exemple de prescription initiale



PATHOLOGIE

Phénylcétonurie : épidémiologie

Le déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) est une maladie d'origine génétique, autosomique récessive. Il existe deux grandes catégories de déficit en PAH en fonction de la sévérité du déficit enzymatique :

- **La phénylcétonurie (PCU)**

PHE > 360 µmol/L [6 mg/dL] au contrôle néonatal

Nécessitent la mise en place d'un traitement diététique et/ou médicamenteux afin de maintenir les dosages de phénylalanine sanguins ou plasmatique (PHE) entre 120 et 360 µmol/L [2 et 6 mg/dL] jusqu'à l'âge de 12 ans et pendant les grossesses ultérieures, puis entre 120 et 600 µmol/L [2 et 10 mg/dL] à partir de l'âge de 12 ans (adolescents et adultes hors grossesse).

- **L'hyperphénylalaninémie modérée permanentes (HMP)**

PHE entre 120 et 360 µmol/L [2 et 6 mg/dL] au contrôle néonatal.

Ne nécessitent pas de traitement. A noter que certains patients sont à la frontière entre ces deux catégories et peuvent nécessiter une mise sous traitement dans un second temps ou de manière transitoire du fait de taux naviguant autour de 360 µmol/L [6 mg/dL].

L'incidence mesurée, en France, du déficit en PAH à la naissance, depuis les débuts du dépistage est de (Rapport d'activité CNCDN 2020, moyenne des années 2011 à 2020) :

- Environ 1/16.300 naissances (PCU), soit environ 45 enfants par an.
- Environ 1/9.600 naissances (PCU + HMP), soit en moyenne 45+46= 91 enfants par an
A noter que les déficits en PAH surviennent exceptionnellement dans les DROM COM, du fait d'une composition ethnique de la population différente de la métropole.



DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

A. Démarche diagnostique :

Interrogatoire / anamnèse :

- Contexte médical de l'enfant (insuffisance hépatique, souffrance périnatale, chirurgie ...)
- Alimentation, apports en protéine depuis la naissance jusqu'au jour du dépistage, y compris les apports en acides aminés par perfusion
- Traitement maternel en fin de grossesse par triméthoprine, méthotrexate, antifoliques.
- Antécédents familiaux de maladie avec hyperphénylalaninémie.

Tests de confirmation du diagnostic :

CAA plasmatique :

Le résultat doit être obtenu dans le délai le plus court possible.
Seule la CAAP peut confirmer le diagnostic d'hyperphénylalaninémie dans un délai cliniquement utile.

Test néonatal au BH4 sur 24h :

- Indiqué - car interprétable - que si la PHE au T0 du test est ≥ 360 µmol/L [6mg/dL].
- Permet de dépister les déficits du métabolisme du BH4 et en DNAJC12.
- Détermine si le patient peut d'emblée bénéficier d'un traitement par saproptérine.

Dosages des ptérines urinaires et de l'activité DHPR plasmatique :

- Dépiste un déficit du métabolisme du BH4(mais pas en DNAJC12).
- Le résultat doit être obtenu dans le délai le plus court possible (1 mois).

Panel génétique des hyperphénylalaninémies (panel incluant PAH, les gènes du métabolisme du BH4 et DNAJC12) :

Il ne s'agit pas d'un examen d'urgence.

Seul examen non invasif permettant de diagnostiquer un déficit en DNAJC12.

Il permet de confirmer la sensibilité au BH4.

Le résultat doit être obtenu dans le délai le plus court possible (3 mois).

Bilan standard à l'arrivée (à adapter à la situation clinique) :

- o NFS.
- o Facteur V ou TP, transaminases hépatiques.
- o Ionogramme sanguin, urée, créatinine.

Ce bilan permet de rechercher une insuffisance hépatique.

Conclusions initiales possibles :

- o **Phénylcétonurie (PCU) et Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) :**
 - Poursuivre la prise en charge de la PCU selon le PNDS PCU.
- o **Déficits en BH4 ou en DNAJC12 :**
 - Prise en charge spécialisée avec dosage et prise en charge spécifique d'un éventuel déficit en neurotransmetteurs
- o **Faux positif :**
 - Prise en charge spécifique de l'insuffisance hépatocellulaire ou de la maladie sous-jacente.
 - Si le bilan initial revient normal, la famille peut être rassurée.

B. Algorithme et interprétation du résultat du dépistage

Marqueur du dépistage : **phénylalaninémie (PHE) :**

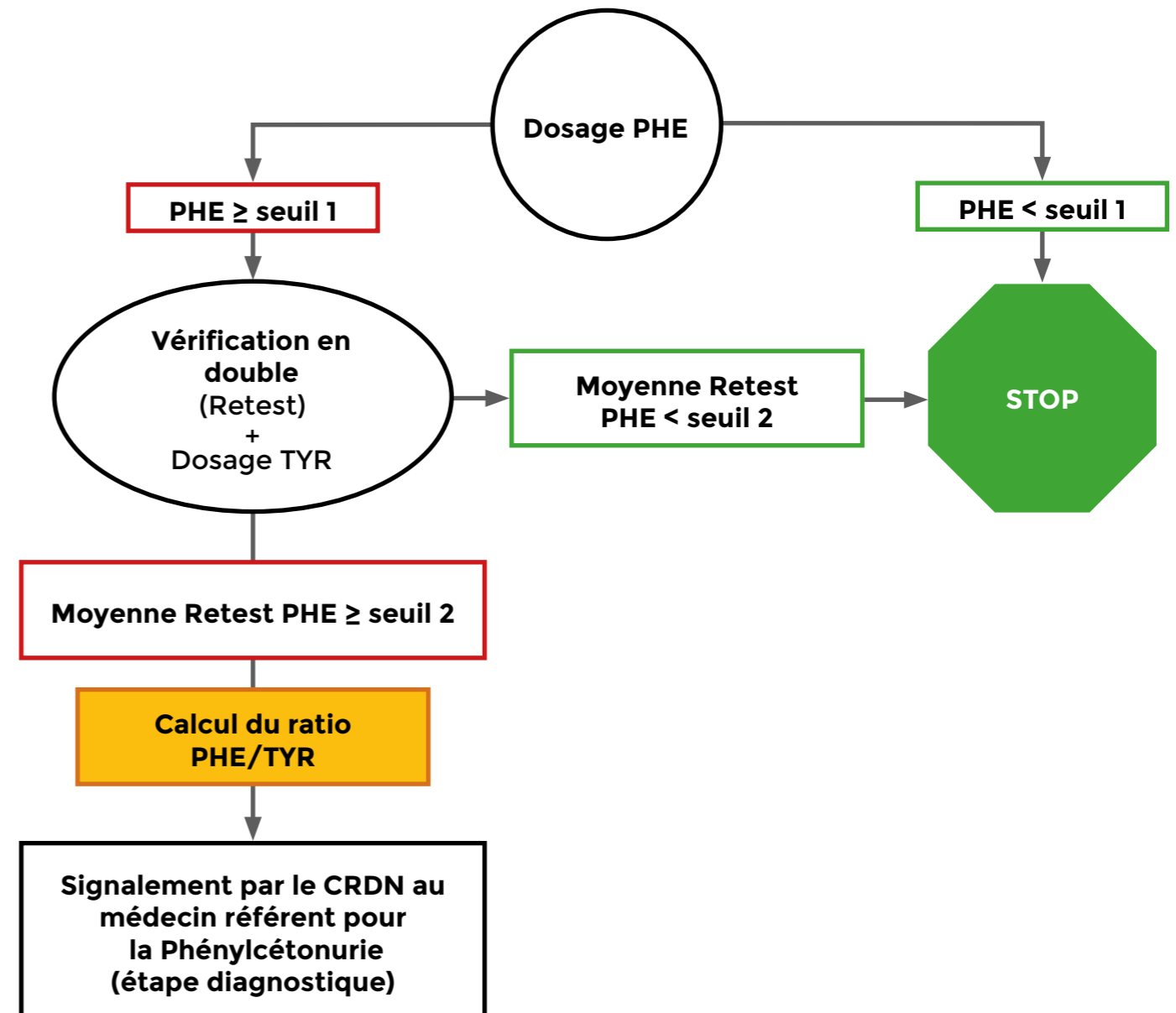
Ratio adjoint à titre informatif : **PHE/Tyrosinémie.**

Un ratio PHE/TYR > 2 à 3 est en faveur d'une phénylcétonurie.

Un ratio PHE/TYR < 2-3 peut être en faveur d'un déficit en BH4 ou en DNAJC12.

Seuil de dépistage : **PHE ≥ 150 µmol/L.**

Figure 1 : Algorithme des laboratoires de dépistage pour la Phénylcétonurie.



Seuil 1 = seuil de retest; Seuil 2 = Seuil d'action

La valeur prédictive positive (VPP) du dépistage de la phénylcétonurie est d'environ 30%.

! Risque de Faux Négatifs si :

Si le nouveau-né PCU est privé d'apports en protéine les jours précédents le dépistage, sa phénylalaninémie pourrait rester en-dessous du seuil de dépistage.

Les faux négatifs sont exceptionnels dans le dépistage de la PCU, et sont le plus souvent liés à des erreurs humaines.

C. Diagnostics différentiels

Diagnostics différentiels

Vrais positifs :

- o Phénylcétonurie (PCU).
- o Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP).

Autres maladies responsables d'hyperphénylalaninémie :

- o Déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4).
- o Déficit en DNAJC12.

Faux positifs :

- o Nutrition parentérale avec perfusion d'acides aminés (prématurés...).
- o Hyperphénylalaninémie transitoire du nouveau-né.
- o Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- o Médicament maternel (triméthoprine, méthotrexate, antifoliques).

Les **déficits du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4)** sont un groupe de maladie comprenant à la fois des déficits de synthèse du BH4 (ex. déficit en PTPS) et des déficits du recyclage du BH4 (ex. déficit en DHPR). Ils doivent être systématiquement recherchés devant toute hyperphénylalaninémie puisque le déficit en cofacteur BH4, outre de provoquer une hyperphénylalaninémie, conduit au niveau cérébral à une carence en certains neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine) et parfois à une déplétion en folates intracérébraux (déficits en DHPR). Ces déficits nécessitent un diagnostic et un traitement urgents. Ils seront diagnostiqués par l'étude systématique des ptérines urinaires et de l'activité DHPR sanguine devant toute hyperphénylalaninémie. L'incidence globale de ces déficits est estimée < 1/1.000.000 naissances.

Le **déficit en DNAJC12** provoque également une hyperphénylalaninémie et une carence en neurotransmetteurs. DNAJC12 est une protéine chaperonne qui stabilise les enzymes correspondantes. Le diagnostic se fait par analyse moléculaire du gène DNAJC12. L'incidence de ce déficit est estimée < 1/1.000.000 naissances.



PRISE EN CHARGE

Prise en charge initiale du NN dépisté

J0 - Le jour du résultat du CRDN : évaluation +/- transfert

Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval.

o Annonce du résultat du dépistage.

Si NN hospitalisé depuis la naissance :

Le clinicien appelle le médecin du service où est hospitalisé l'enfant.

Probable faux positif si :

- Nutrition parentérale, prématurité.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Si NN à terme a priori à la maison :

Le clinicien appellera les parents (cf. guide d'appel téléphonique, Annexe 4.1).

=> 2 situations :

- NN à la maison bien portant.
- NN à la maison avec notion d'hospitalisation au moment du dépistage.

o Orientation du dépisté :

Si NN hospitalisé avec contexte évocateur de FP : il reste dans son service.

Appeler l'équipe médicale en charge de l'enfant, demander un contrôle de PHE et une CAAP.

Si NN à la maison : convoquer rapidement l'enfant et ses parents (idéalement le jour même, sinon le jour ouvré suivant, hors week-end).

- Si PHE à J3 > 360 µmol/L : en hospitalisation.
- Si PHE à J3 entre 150 et 360µmol/L : en consultation/HDJ.

Plateau technique indispensable du centre hospitalier d'accueil :

- o Équipe médicale et diététique experte dans la prise en charge de la phénylcétonurie.
- o Disponibilité du médicament saproptéine Kuvan® et des DADFMS pour Phénylcétonurie.
- o Possibilité de réaliser une CAAP en urgence.

J0-J3 - Arrivée de l'enfant au centre expert, confirmation du diagnostic :

o Anamnèse :

- Recherche de contexte de faux positifs (hospitalisation à la naissance, médicaments maternels), antécédents familiaux.

o Évaluation clinique :

- Recherche de signes d'insuffisance hépato-cellulaire.

o Bilan sanguin et urinaire à visée diagnostic.

o Test à la saproptérine (BH4) sur 24h (uniquement si PHE > 360 µmol/L).

- A débuter après que la réalisation des prélèvements sanguins et urinaires.
- Poursuivre une alimentation normale pendant la durée du test.

o Proposer un soutien psychologique.

J1-J4 - Début du traitement :

o La suite de la prise en charge suivra les recommandations du PNDS Phénylcétonurie 2018. Dès que le test au BH4 néonatal sera achevé, un traitement sera mis en place pour que le taux de PHE descende le plus rapidement possible et se maintienne dans la zone d'objectif thérapeutique, entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL].

Selon les cas, ce traitement pourra comporter initialement :

o En cas d'une Hyperphénylalaninémie modérée permanente :

- Le patient étant spontanément dans l'objectif thérapeutique (PHE entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL]), le traitement n'est pas utile, et l'enfant poursuit une alimentation normale. Une surveillance des taux de PHE est cependant indispensable au moins jusqu'à la fin de la diversification, afin de s'assurer que le taux de PHE se maintient dans l'objectif.

o En cas de Phénylcétonurie :

- Un **traitement diététique** dit « d'urgence » (hypercalorique, avec mélange d'acides aminés sans phénylalanine, sans protéine) sera débuté dès la fin du test à la saproptérine. Une surveillance rapprochée des taux de PHE sera réalisée au cours des jours suivants pour réintroduire un apport en phénylalanine dans l'alimentation, dès que les taux de PHE reviennent < 360 µmol/L.
- Un **traitement par Kuvan®**, sera discuté en fonction du type de réponse sur le test de charge néonatal :
 - Dans les rares cas où la réponse au Kuvan® permettrait de normaliser les taux de PHE, ce médicament pourrait être débuté d'emblée, avec pour objectif de ne pas introduire de régime spécialisé.
 - Si, lors du test, le taux de Phé diminue de plus de 30% par rapport au taux initial, sans pour autant parvenir à une normalisation, le patient présente alors une sensibilité partielle au BH4. L'intérêt immédiat du traitement par BH4 sera évalué au cas par cas en fonction de l'intensité de la réponse.
 - En cas de non réponse au Kuvan®, l'utilité de ce traitement sera évaluée à nouveau à partir de l'âge de 3 ans, avec les résultats de l'analyse génétique du gène PAH :
 - La présence d'au moins un variant connu pour donner une réponse au Kuvan® autorisera un test thérapeutique,
 - Si les deux variants sont connus pour donner une résistance au Kuvan® : il n'est pas nécessaire de prescrire ce médicament.
 - Si le type de réponse au Kuvan® des deux variants retrouvés est inconnue, un test de charge long au Kuvan® pourra de nouveau être réalisé (cf. PNDS Phénylcétonurie 2018).

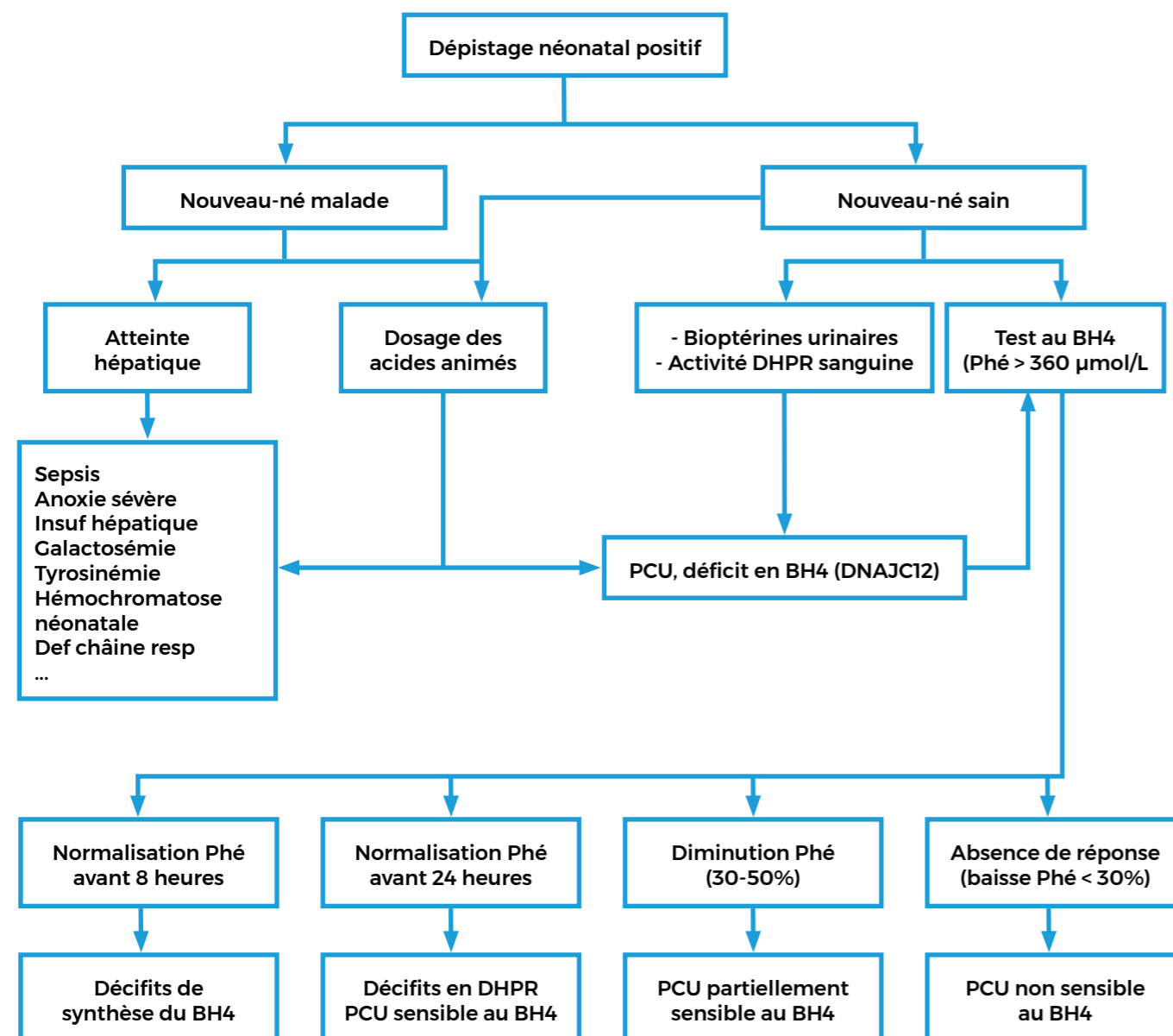
Surveillance des taux de PHE par prélèvement sanguin sur papier buvard à domicile :

- En cas d'une Hyperphénylalaninémie modérée permanente (PHE spontanément entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]),
 - les contrôles de PHE sont effectués à domicile sur carton Guthrie, une fois par semaine à une fois par mois en fonction des taux de l'enfant, jusqu'à la fin de la diversification alimentaire. Ce schéma sera allégé par la suite et pourra être adapté individuellement pour chaque enfant.
- En cas de Phénylcétonurie
 - les contrôles de PHE sont effectués à domicile sur carton Guthrie, une fois par semaine au cours des 6 premières années de vie, puis cette surveillance sera espacée (cf. PNDS Phénylcétonurie 2018).

La mise en place de la prise en charge initiale sera accompagnée

- D'une éducation thérapeutique des parents :
 - au prélèvement sanguin sur papier buvard
 - au traitement diététique, en cas de Phénylcétonurie.
- D'une évaluation sociale comportant au moins un protocole de soins pour permettre la prise en charge à 100% de cette maladie par la Sécurité Sociale.

Figure 2 : Conduite à tenir devant une hyperphénylalaninémie au dépistage (PNDS Phénylcétonurie 2018).





ANNEXES

ABRÉVIATIONS

PCU	: Phénylcétonurie
HMP	: Hyperphénylalaninémie modérée permanente
BH4	: Tétrahydrobioptérine
CRDN	: Centre Régional de Diagnostic Néonatal
CNCDN	: Centre Nationa de Coordination du Dépistage Néonatal
PAH	: Phénylalanine Hydroxylase.
FP	: Faux positif
MHM	: Maladies héréditaires du métabolisme
NN	: Nouveau-né
PHE	: Taux de phénylalanine dans le sang ou le plasma

ANNEXE I : Guide d’annonce diagnostique

Lorsque le prélèvement du dépistage retrouve une valeur de PHE dépassant le seuil d'action, le CRDN transmet au clinicien les coordonnées de la famille et de la maternité.

Dans le cadre du programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce s'efforcera de prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant les quelques jours de blues du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient à l'hôpital devra faire l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite souplesse et adaptation. Employer un ton bienveillant, chaleureux et empathique, sans excès. Se mettre au rythme des parents et prendre son temps. Objectifs : 1/ informer, 2/ limiter l'impact émotionnel sur les parents, 3/ instaurer d'emblée un lien de confiance soignant/parents.

Appel téléphonique : à quel moment ?

Au moment de l'appel, le clinicien doit déjà savoir où et quand il recevra le patient, et devra tâcher de limiter le délai entre l'appel téléphonique et la venue des parents. Ainsi, au mieux, l'enfant sera convoqué le jour même où le lendemain. En cas de résultat transmis par le CRDN un vendredi soir, l'appel pourra attendre le lundi matin. L'appel des parents dès réception du formulaire de convocation du CRDN.

Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant, en 5 temps :

1. Se présenter.
2. S'informer sur l'état de santé du nouveau-né et de ses parents.
3. Annoncer le résultat du dépistage en présence des 2 parents (si possible). Et donc la nécessité de contrôler ces résultats à l'hôpital.
4. Répondre aux questions.
5. Convoquer l'enfant.

1. **Mot d'accueil permettant de se situer** en tant que locuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre de dépistage. »).

2. **Prendre des nouvelles de l'enfant** avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité W. Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »).

- Objectifs : Apprendre si l'enfant,
- Était hospitalisé au moment du prélèvement de J3 ? (« où était votre enfant quand il a eu son prélèvement de dépistage ? »).
 - A été hospitalisé secondairement (« comment va votre enfant ? »).

Éviter d'angoisser les parents avec des questions alarmantes (éviter les questions du type : « votre enfant est-il hospitalisé ? »).

Sauf exception, l'enfant sera bien portant à la maison au moment de cet appel téléphonique. La suite de ce guide partira de cette situation.

3. **L'annonce :**

- o **Proposer au conjoint de se joindre à l'appel**, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.
- o « **Un des résultats du dépistage doit être vérifié, car il met l'enfant dans un groupe à risque d'avoir une maladie. Rien n'est encore sûr pour le moment, un examen supplémentaire est nécessaire pour savoir ce qu'il en est vraiment** ».

Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents.

« Si, avec les examens supplémentaires, on s'aperçoit que l'enfant a vraiment une maladie, votre enfant sera suivi par un pédiatre spécialisé. **Le but du dépistage est de faire de la PREVENTION, pour que l'enfant reste en pleine santé, comme les autres enfants, même s'il a une maladie.** »

4. **Répondre aux questions**

- o Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi (par exemple nécessité d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre à la question). Fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible.
- o **Idéalement, ne pas donner le nom de la maladie**, en expliquant que sur internet, ce qui est lu ne reflète pas toute la réalité : cela mérite d'en parler face à face.
- o Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). **Utiliser des termes très simples et clairs.**

5. **Proposer aux parents de se voir rapidement** (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer un contrôle du résultat sur une prise de sang et une analyse d'urine.

- o Donner les détails du rendez-vous :
 - o L'heure et le lieu du rendez-vous : en consultation si PHE au dépistage entre 150 - 360 µM, ou en hospitalisation si PHE ≥ 360 µmol/L.
 - o Le numéro de téléphone du service (s'ils rencontraient des difficultés pour s'orienter sur l'hôpital jusqu'au bon service).
- o Le « programme » de ce rendez-vous (consultation médicale, bilan sanguin et d'urines...).
- o Transmettre **les consignes d'ici ce rendez-vous** : « d'ici qu'on se voit, continuez à vous occuper de votre enfant sans changer vos habitudes ».

ANNEXE II : Exemple de prescription initiale

PRESCRIPTION
PREMIÈRE CONSULTATION OU HOSPITALISATION

Patient(e)	Médecin prescripteur
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
DDN :	Date :

À l'arrivée **peser et mesurer** l'enfant.

1. Consultation avec le médecin référent :

2. Biologie :

- Sang : **Idéalement à 4h de jeûne.**
- o NFS, TP/Facteur V.
 - o Ionogramme sanguin, urée, créatinine.
 - o ASAT, ALAT, GGT, PAL.
 - o **CAAp Chromatographie des acides aminés plasmatiques** (URGENCE, prévenir le labo de biochimie).
 - o **Étude génétique des Hyperphénylalaninémies : 5mL sur EDTA** (+ consentement signé et formulaire de demande).
 - o **Activité DHPR plasmatique.**
- Urines :
- o **Ptérines urinaires.**
- o **Test au BH4 :** uniquement si PHE > 360 µmol/L [6mg/dL]
Charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de Kuvan® par voie orale en une fois.
Diluer un comprimé de Kuvan® (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2mL/kg.
Dosage de la Phé aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h.
Poursuivre l'alimentation habituelle (normale) pendant toute la durée du test.

3. Consultations / évaluations :

- o Consultation de rendu du résultat de la CAAp.
- o Éducation thérapeutique :
 - o Traitement diététique.
 - o Prélèvement sanguin sur buvard.
- o Évaluation psychologique.

4. Documents à remettre :

- o Protocole de soins pour prise en charge à 100% par la sécurité sociale.
- o Plaquette du service : coordonnées des médecins et du secrétariat.
- o Dates des prochains rendez-vous.