



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# Phénylcétonurie

Protocole national de diagnostic et de soins

Mars 2010

Ce guide médecin est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Synthèse</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>8</b>
1.1 Objectif .....	8
1.2 La phénylcétonurie .....	8
1.3 Méthode.....	11
<b>2. Évaluation initiale</b> .....	<b>12</b>
2.1 Objectifs principaux .....	12
2.2 Professionnels impliqués.....	12
2.3 Diagnostic et prise en charge initiale.....	12
<b>3. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>17</b>
3.1 Objectifs.....	17
3.2 Professionnels impliqués.....	17
3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie .....	18
3.4 Traitement diététique.....	19
3.5 Traitements médicamenteux .....	25
<b>4. Suivi</b> .....	<b>29</b>
4.1 Objectifs.....	29
4.2 Professionnels impliqués.....	29
4.3 Modalités générales .....	29
4.4 Suivi du développement neurocognitif .....	32
4.5 Qualité de vie.....	32
4.6 La grossesse chez les femmes atteintes de PCU et HMP .....	33
<b>Annexe 1. Modalités du test de charge en BH4 pour tester la sensibilité à celui-ci chez les patients atteints de PCU</b> .....	<b>34</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants à l'élaboration du PNDS</b> .....	<b>37</b>
<b>Annexe 3. Références</b> .....	<b>39</b>
<b>Annexe 4. Liste des centres de référence et de compétence et des associations de patients</b> .....	<b>44</b>

### **Mise à jour des PNDS / ALD**

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la Phénylcétonurie a été élaboré par le(s) centre(s) de référence labellisé(s) avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## Liste des abréviations

AA	Acide aminé
AAN	Acides aminés neutres
AAE	Acides aminés essentiels
ADDFMS	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BH4	Tétrahydrobioptérine
CoQ10	Coenzyme Q10
CPAMTS	Caisse primaire d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DHPR	Dihydroptéridine réductase
EFP	Embryofœtopathie phénylcétonurique
HAS	Haute Autorité de Santé
HMP	Hyperphénylalaninémie modérée permanente
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
Phe	Phénylalanine
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QOL	Qualité de vie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Tyr	Tyrosine

## Synthèse

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 (Phe) en un autre acide aminé : la tyrosine (Tyr). Le déficit entraîne une augmentation de la phénylalanine plasmatique qui est toxique pour le cerveau.

La PCU représente les formes sévères (taux > 10 mg/dl [600 µmol/l]) qui nécessitent un traitement alors que les formes modérées (taux < 10 mg/dl [600 µmol/l]) 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 systématique du taux de phénylalanine sanguine à 3 jours de vie. Depuis le début des années 70, plus de 1 600 patients ont été dépistés et traités depuis la naissance.

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

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

La confirmation du diagnostic repose sur la présence d'une hyperphénylalaninémie isolée. Il peut être confirmé par l'étude du génotype.

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 l'instauration d'un régime diététique contrôlé en phénylalanine comportant des aliments naturels apportant cette dernière, des mélanges d'acides aminés comprenant des vitamines et des oligoéléments, et des produits hypoprotidiques permettant de compléter l'apport calorique.

Le but de ce traitement sous l'égide d'une équipe médico-diététique spécialisée est de permettre une croissance normale tout en maintenant le niveau de phénylalanine plasmatique dans les taux désirés pour l'âge : contrôle strict ( $2 \text{ mg/dl} < \text{Phe} < 5 \text{ mg/dl}$  [ $120 - 300 \mu\text{mol/l}$ ]) jusqu'à l'âge de 11 ans et relâchement progressif mais jamais complet ensuite.

Depuis 2009, un traitement médicamenteux par une forme synthétique du cofacteur enzymatique tétrahydrobioptérine (ou BH4), le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®), a obtenu une AMM dans la PCU. Ce traitement n'est efficace que chez les patients sensibles à ce médicament. La sensibilité de chaque patient doit être établie grâce à un test de charge en BH4 et peut être confirmée par le génotype.

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

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) grave en cas de grossesse sans contrôle très strict des taux de phénylalanine plasmatique. Ce risque peut être évité grâce à la mise en place d'un régime préconceptionnel qui durera 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.

# 1. Introduction

## 1.1 Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ». Ce PNDS est limité à la phénylcétonurie (PCU) par déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH). Il n'envisage pas la prise en charge des manifestations liées à l'absence de diagnostic néonatal.

C'est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins<sup>1</sup> conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de phénylcétonurie.

## 1.2 La phénylcétonurie

### 1.2.1 Définition

La PCU est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une aminoacidopathie entraînant l'accumulation de Phe notamment dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH) situé sur le chromosome 12. Cette enzyme assure la conversion de la Phe en Tyr.

Le diagnostic de PCU est habituellement fait au décours du dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Il reste

---

<sup>1</sup> À titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.



difficile pour les patients non dépistés qui peuvent avoir une présentation clinique très variable. Ce diagnostic est basé sur le dosage de la Phe plasmatique exprimé selon les laboratoires en mg/dl ou  $\mu\text{mol/l}$  ( $1 \text{ mg/dl} = 60 \mu\text{mol/l}$ ).

Un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine ou BH<sub>4</sub> (le cofacteur de la PAH) doit être systématiquement éliminé avant d'affirmer le déficit en PAH.

### **1.2.2 Épidémiologie**

La prévalence de la maladie varie en fonction des ethnies. Elle est de 8 (Japon) à 385 (Turquie) cas par million d'habitants. En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. 27 200 000 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage en France entre 1972 et 2006. Au cours de cette période, 1573 PCU typiques et atypiques et 1000 hyperphénylalaninémies modérées permanentes (HMP) ont été dépistées.

Ceci donne une fréquence moyenne de 1/17292 pour la PCU et de 1/10571 si l'on inclut les HMP. Cette fréquence varie de 1/8900 à 1/24000 en fonction des régions. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. La fréquence des hétérozygotes est variable en fonction des ethnies. En France, cette fréquence est estimée à 1/65.

### **1.2.3 Physiopathologie**

La Phe est un acide aminé essentiel (AAE) dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation. Ces apports doivent satisfaire les besoins pour l'homéostasie en Phe dont la synthèse des protéines de l'organisme. Le taux plasmatique de Phe est constant quel que soit l'âge ( $58 \pm 15 \mu\text{mol/l}$ ). Les besoins physiologiques en Phe chez l'homme varient peu avec l'âge.

Dans la PCU il existe un déficit de la transformation de la Phe en Tyr. Le taux de Phe sérique augmente au prorata de la sévérité du déficit enzymatique. En conséquence, les patients atteints de PCU ne peuvent tolérer qu'une quantité journalière restreinte de Phe sinon leur taux de Phe atteint des niveaux toxiques responsables de la symptomatologie clinique.

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes :

- plusieurs métabolites toxiques s'accumulent dans le cerveau, essentiellement la Phe elle-même mais aussi des métabolites secondaires (phényllactate, phénylpyruvate et phénylacétate) ;
- le déficit en PAH est responsable d'un déficit en Tyr qui devient un AA essentiel. Or la Tyr est le précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline. Ce déficit en Tyr entraîne également un déficit en mélanine qui va engendrer les anomalies cutanées et phanériennes observées dans les PCU non traitées ;
- la Phe entre en compétition avec les autres AA neutres pour pénétrer dans le cerveau car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). L'hyperphénylalaninémie est donc responsable d'un déficit intracérébral en AA neutres, en particulier la Tyr et le tryptophane (Trp), précurseurs de nombreux neurotransmetteurs. Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs.

Un défaut de myélinisation a également été mis en évidence. Les mécanismes responsables sont multiples : anomalies du stress oxydant, déficit en CoQ10, activation de gènes intracérébraux par la Phe et surtout anomalies des neurotransmetteurs liés aux systèmes sérotoninergique, catécholaminergique et glutamaergique.

Les lésions neurologiques sont initialement réversibles. Ce n'est qu'après une exposition chronique à des taux de Phe élevés que ces lésions deviennent irréversibles.

Comme dans de nombreuses maladies métaboliques, il n'y a pas de stricte corrélation entre le génotype et le phénotype. Il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients PCU auraient une intelligence normale sans traitement. L'histoire naturelle de la PCU peut être modifiée par l'influence de gènes modificateurs. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phe dont les taux plasmatiques ne sont qu'un reflet infidèle.

### 1.2.4 Classification

Il est classique de distinguer deux formes de la maladie selon les taux de Phe obtenus sous régime normal pour l'âge :

- la PCU qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime restrictif contrôlé) :
  - o la PCU typique (taux de Phe > 20 mg/dl [1200 µmol/l]),
  - o la PCU atypique (10mg/dl [600 µmol/l] < taux de Phe < 20 mg/dl [1200 µmol/l]) ;
- l'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) : taux de Phe < 10 mg/dl, [600 µmol/l] ne nécessitant qu'une surveillance (régime ne comportant pas de produits spéciaux).

En fait, il existe un continuum allant des formes les plus modérées aux plus sévères.

### 1.2.5 Évolution et pronostic

L'évolution naturelle de la PCU se fait vers l'installation de troubles neurologiques graves et irréversibles. Le dépistage néonatal permet un traitement précoce qui, seul, assure un développement normal.

Les patients porteurs d'HMP ont un devenir normal et ne nécessitent pas de traitement tant que les taux de Phe restent inférieurs à 10 mg/dl [600 µmol/l].

Le pronostic des patients est excellent lorsque le traitement est débuté dès que le diagnostic est confirmé après le dépistage néonatal systématique et lorsque le traitement et la surveillance sont maintenus au long cours.

## 1.3 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et s'appuie en particulier sur un consensus national publié en 2005. Sa réalisation s'est effectuée selon la méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare publiée par la HAS (mars 2006).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Une liste des actes et prestations a été définie à partir du PNDS.

Par ailleurs, seules les propositions thérapeutiques définies dans le cadre de l'AMM et des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture de l'Afssaps.

## 2. Évaluation initiale

### 2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic à partir du dépistage néonatal
- Établir la conduite à tenir en fonction des types de PCU
- Définir les indications thérapeutiques
- Établir le niveau de contrôle métabolique souhaité
- Établir un protocole de surveillance

### 2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés.

Les autres professionnels impliqués sont les suivants :

- praticiens et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 4),
- pédiatre, médecin traitant ou médecin de PMI,
- généticien,
- diététicien,
- infirmier, psychologue, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient.

### 2.3 Diagnostic et prise en charge initiale

#### 2.3.1 Diagnostic issu du dépistage néonatal

Le diagnostic est établi grâce à la pratique généralisée du dépistage néonatal basé sur le dosage de la Phe sur sang total recueilli sur carton Guthrie et réalisé au 3<sup>e</sup> jour de vie. La conduite à tenir dépend du taux de Phe au dépistage.

Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de Phe est supérieur à 3 mg/dl [180 µmol/l]. Cependant, la prise en charge immédiate dépend du niveau de Phe dosé lors de ce dépistage. Schématiquement, 2 situations sont possibles :

- Le taux est situé entre 3 et 5 mg/dl [180-300 µmol/l] : le laboratoire de dépistage demande un prélèvement de contrôle
  - o si le taux est inférieur à 3 mg/dl [180 µmol/l] : le nouveau-né est classé dans les dépistages négatifs ;
  - o si Le taux de contrôle est à supérieur à 3 mg/dl [180 µmol/l], le dépistage est alors déclaré positif et le nouveau-né rejoint le groupe des enfants pris en charge médicalement (cf. la situation suivante).
- Le taux de dépistage est supérieur à 5 mg/dl [300 µmol/l] : le laboratoire de dépistage prévient immédiatement le centre médical responsable du traitement où l'enfant sera examiné et bénéficiera des examens suivants :
  - contrôle du taux de Phe ;
  - dosage des biopéptides urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine pour dépister un déficit du métabolisme du BH4 ;
  - bilan hépatique et chromatographie des AA plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie ;
  - test au BH4 si le taux de Phe de contrôle est supérieur à 8 mg/dl [480 µmol/l].

Ces examens sont le plus souvent réalisés au cours d'une hospitalisation ou selon l'organisation locale, en hôpital de jour ou en consultation externe si une information et une éducation thérapeutique de la famille sont possibles en ambulatoire.

### **2.3.2 Prise en charge des patients atteints de HMP**

Ces patients doivent être vus en consultation et nécessitent une surveillance des taux sanguins de Phe qui doivent rester < 10 mg/dl [600 µmol/l].

Les contrôles de Phe sont effectués à domicile sur carton Guthrie, une fois par semaine à une fois par mois selon la sévérité, jusqu'à la mise en place de la diversification alimentaire. Ce schéma sera allégé par la suite et pourra être adapté en fonction de l'évolution.

Chez les patients considérés porteurs d'une HMP sous allaitement maternel (apport relativement faible en Phe) une plus grande vigilance est nécessaire car une fois le sevrage effectué, ils peuvent s'avérer être atteints d'une PCU atypique.

### 2.3.3 Prise en charge des patients atteints de PCU

Le taux de Phe au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la PAH mais aussi de la quantité des apports alimentaires en Phe (lait maternel ou artificiel) et également du niveau de catabolisme lié aux premiers jours de vie.

La classification en PCU typique, atypique ou HMP ne peut être définitive en période néonatale. Elle pourra être faite après un test de charge en Phe effectué d'emblée ou à l'âge de 2 à 3 ans.

Un traitement doit être instauré chez ces patients dont le taux de Phe est supérieur à 10 mg/dl [600 µmol/l]. L'objectif est de maintenir les taux de Phe entre 2 et 5 mg/dl [120 et 300 µmol/l].

Les approches thérapeutiques actuelles sont le régime contrôlé en Phe et le traitement par le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®). Ce dernier ne sera envisagé que pour les patients chez lesquels le test de charge a permis une baisse du taux de phénylalanine à des taux tolérés pour l'âge.

### 2.3.4 Diagnostic différentiel des hyperphénylalaninémies néonatales

Le diagnostic différentiel est basé sur le bilan hépatique et l'aminogramme plasmatique en fonction du taux de Tyr :

➤ avec hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- perfusion d'acides aminés,
- insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause ;

➤ sans hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifoliques),
- maladie inflammatoire sévère,
- maladie rénale.

### **2.3.5 Présentation clinique des patients non dépistés**

Cette situation concerne surtout les personnes qui sont nées avant l'instauration du dépistage néonatal en France, ou issues de pays où ce dépistage n'est pas réalisé.

Les signes d'appel sont en général neurologiques avec un tableau clinique associant de façon variable un retard mental plus ou moins sévère, une microcéphalie, des convulsions. Des troubles du comportement sont souvent sévères avec traits autistiques et agressivité. Le dosage des AA plasmatiques permet d'établir le diagnostic.

Les patients non traités peuvent présenter une symptomatologie cutanéophanérianne à type d'eczéma et de dépigmentation.

Le dosage de la Phe maternelle doit être effectué chez toute femme dont l'enfant présente une microcéphalie inexplicquée et/ou des signes d'embryofœtopathie non étiquetée. Ce diagnostic est essentiel pour la prévention du risque de récurrence d'EFP.

### **2.3.6 Examens paracliniques**

#### **2.3.6.1 Biologie**

##### **Phénylalaninémie**

C'est le critère biologique majeur tant au niveau du diagnostic que du suivi métabolique initial. Le dosage de la Phe est en général réalisé sur carton Guthrie.

##### **Aminogramme plasmatique**

L'aminogramme plasmatique constitue un élément de diagnostic différentiel pour les hyperphénylalaninémies secondaires ainsi qu'un élément d'évaluation de l'état nutritionnel.

##### **Analyse moléculaire**

Plus de 700 mutations ont été décrites dans le gène de la PAH. Ces mutations sont listées sur la base de données suivante : <http://www.pahdb.mcgill.ca>. Il est intéressant d'effectuer une analyse

moléculaire au regard de la relative corrélation génotype-phénotype décrite dans les formes BH4 sensibles.

### **2.3.6.2 Test au BH4**

De multiples modalités de ce test ont été proposées avec des durées de celui-ci allant de 8 heures à 4 semaines et des posologies variant de 10 à 20 mg/kg/j. Pour des raisons pratiques, le groupe de travail propose un test sur 24 heures qui peut être réalisé tant en période néonatale que chez des patients plus âgés (cf. modalités en annexe 1).

#### **Objectifs**

- Faire le diagnostic néonatal des porteurs d'une anomalie du métabolisme du BH4
- Identifier les patients atteints de HMP et PCU sensibles au BH4

#### **Principe**

- Charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un enfant dont le taux de Phe est  $> 8$  mg/dl [480  $\mu$ mol/l] et avant la mise sous régime
- Dosage de la Phe aux temps suivants (h) : 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h.

#### **Interprétation**

- Une normalisation avant le temps 8 heures doit faire suspecter une anomalie du métabolisme du BH4.
- Une baisse du taux de Phe à des valeurs  $< 5$  mg/dl [300  $\mu$ mol/l] en période néonatale peut faire envisager un traitement par BH4.
- Une baisse du taux de Phe de plus de 30 % du taux initial sans normalisation définit une sensibilité partielle au BH4 sans pour autant permettre un traitement par BH4 avant l'âge de 10 ans. Après cet âge, lorsque le niveau de la fourchette thérapeutique augmente, le traitement par BH4 peut permettre un contrôle diététique moins strict.
- En période néonatale, une sensibilité partielle peut faire envisager un traitement après 10 ans quand le niveau de contrôle métabolique désiré augmente.
- Une baisse du taux de Phe de moins de 30 % du taux initial définit la non-sensibilité au BH4.



## **3. Prise en charge thérapeutique**

### **3.1 Objectifs**

- Établir le protocole de prise en charge des patients atteints de PCU après le dépistage.
- Définir le niveau de contrôle métabolique en fonction de l'âge.
- Définir les modalités de surveillance et de prescription du traitement diététique.
- Définir les indications et les modalités de prescription du traitement par BH4.
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes atteintes de PCU et HMP.
- Définir la prise en charge des patients adultes.

### **3.2 Professionnels impliqués**

La prise en charge thérapeutique est coordonnée par les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés.

Les autres professionnels impliqués sont les suivants :

- praticiens et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 4) ;
- pédiatre, médecin traitant ;
- médecin scolaire, médecin de PMI ;
- généticien ;
- neurologue ;
- psychiatre ;
- radiologue (imagerie cérébrale) ;
- gynécologue-obstétricien ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- diététicien ;
- neuropsychologue ;
- infirmier, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient ;
- assistant social.

### **3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie**

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur le patient et sa famille, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et permettre une vie normale.

Elle évolue avec le temps. L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est donnée à l'adolescent dont l'observance peut échapper comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique.

Cette éducation passe par la considération de la personne dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

L'information doit porter sur les éléments suivants :

- l'histoire naturelle de la maladie ;
- les mécanismes physiopathologiques ;
- le caractère génétique, héréditaire et définitif ;
- le risque de récurrence pour les grossesses à venir ;
- la prise en charge diététique ou médicamenteuse et les effets indésirables possibles du traitement ;
- le niveau de contrôle métabolique à suivre en fonction de l'âge ;
- le risque d'embryofœtopathie phénylcétonurique en cas de grossesse sans contrôle métabolique strict ;
- la nécessité d'un suivi à vie ;
- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;
- l'insertion scolaire avec projet d'accueil individualisé.

#### **Rôle des associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les centres de référence et de compétence, les centres de dépistage et de traitement, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

## 3.4 Traitement diététique

### 3.4.1 Principes du traitement diététique

Le but du traitement est de maintenir les taux sanguins de Phe dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La Phe est un acide aminé essentiel. Ses taux circulants reflètent un équilibre entre les apports de Phe fournis par les protéines alimentaires, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la Phe. Les taux sanguins de Phe peuvent être équilibrés en limitant les apports alimentaires de cet acide aminé aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique endogène.

Cet apport définit le besoin minimum en dessous duquel les patients risquent une dénutrition protéique. L'analyse des besoins nutritionnels chez les nourrissons normaux et atteints de PCU situe ce besoin minimum autour de 180 à 200 mg/j. Sur cette base, la consommation quotidienne de Phe varie d'un patient à l'autre en raison de différents facteurs tels que l'activité enzymatique résiduelle ainsi que la qualité de la croissance et de l'anabolisme protéique.

Ainsi chaque patient PCU a sa propre tolérance en Phe. La tolérance est définie par la quantité maximum de Phe que le patient peut consommer tout en maintenant des taux sanguins de Phe entre 2 et 5 mg/dl [120 et 300 µmol/l] chez le jeune enfant. La tolérance moyenne d'une PCU classique est inférieure à 350 mg/j. Les patients le plus sévèrement atteints peuvent avoir une tolérance proche du besoin minimum tandis que d'autres peuvent tolérer des apports beaucoup plus importants tout en maintenant des taux sanguins de Phe dans la fourchette thérapeutique.

La Phe est contenue dans toutes les protéines naturelles dans des proportions variables selon leur origine. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un enfant atteint de PCU, les aliments riches en protéines et donc en Phe sont exclus de l'alimentation. Schématiquement, il s'agit des viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers.

L'apport indispensable de Phe est assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie puis des légumes, pommes de terre et fruits. Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal voire

supérieur aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas de protéines. Il peut être apporté par les sucres et graisses naturelles mais aussi par des aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés dans ce but. Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

L'exclusion des aliments riches en protéines expose aux carences en divers nutriments tels qu'azote, autres acides aminés essentiels, minéraux, vitamines et oligoéléments. L'alimentation du patient atteint de PCU doit être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés qui en dehors de la Phe contiennent tous les autres acides aminés dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf). Seule la teneur en tyrosine est augmentée pour couvrir le besoin en cet acide aminé qui devient indispensable en cas de déficit en PAH.

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et des protéines naturelles doit couvrir les besoins protéiques recommandés en fonction de l'âge. Les besoins en minéraux et oligoéléments sont habituellement couverts lorsque l'on utilise ces formules conçues pour couvrir les besoins recommandés selon l'âge. Dans ces formules, la teneur en minéraux et oligoéléments est calculée sur la base des apports réalisés par le lait de femme (unités/gramme de protéines). En cas de déficit d'apport, les minéraux et oligoéléments doivent être ajoutés au régime à l'aide de divers médicaments.

### **3.4.2 Éléments du traitement diététique**

#### **3.4.2.1 Les mélanges d'acides aminés**

Ces produits sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) régis en France par l'arrêté du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Ils permettent de couvrir les besoins en azote et en protéines sans augmenter l'apport de Phe fourni par les aliments naturels.

Ils sont diversement associés à des glucides, lipides, vitamines, minéraux et oligoéléments. Leur prescription demande une connaissance parfaite de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en quatre prises au moment des repas (jamais en moins de deux fois).

Ils se présentent sous différentes formes : poudres, liquides prêts à l'emploi ou comprimés. Ils sont variables dans leur texture et leur goût que l'on modifie éventuellement à l'aide d'arômes artificiels. Cette diversité de présentation permet d'adapter le régime en fonction de l'âge et des goûts du patient et vise aussi à améliorer l'observance thérapeutique.

### **3.4.2.2 Les produits hypoprotidiques**

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéines d'un aliment normal de même catégorie.

Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins caloriques. Ils ne contiennent que peu ou pas de micronutriments.

Leur prescription demande une connaissance parfaite de leur composition. Présentés sous forme d'aliments courants tels que lait, fromages, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, substitut d'œufs, chocolat, boissons et barres énergétiques,...ils permettent d'adapter la confection et le rythme des repas à ceux des enfants de la même tranche d'âge.

### **3.4.3 Organisation pratique du régime**

#### **3.4.3.1 Éléments de base**

Le régime doit être établi par une équipe spécialisée (médecin et diététicien) dans la prise en charge des patients atteints de PCU.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phe du patient. Le contrôle métabolique doit être strict dans les 10 premières années de vie puis le régime est progressivement élargi.

Les aliments sont classés en fonction de leur teneur en Phe.

- Les aliments riches en Phe sont interdits : viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers.
- Tout aliment ou médicament contenant du L-aspartyl-L-phénylalanine méthylester (aspartame) est interdit.

- Les aliments contenant peu de Phe sont permis en quantité contrôlée : laits pour nourrissons, pommes de terre, légumes, fruits.
- Les aliments dépourvus de Phe sont proposés en quantités libres : matières grasses, produits sucrés, boissons, aliments hypoprotidiques.

Un tel régime serait carencé s'il n'était pas associé à un mélange d'acides aminés. Ce mélange, dépourvu de Phe, apporte des acides aminés essentiels et non essentiels, des vitamines, minéraux et oligoéléments pour couvrir les apports recommandés en fonction de l'âge du patient.

Les aliments hypoprotidiques sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient. Ils lui permettent d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sans régime.

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques). Ils sont entièrement pris en charge par l'Assurance maladie.

La liste des produits remboursés fait l'objet d'une actualisation annuelle par une commission spécialisée.

### **3.4.3.2 Système de parts de Phe**

Pour faciliter l'apprentissage du régime, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part à 20 mg de Phe correspond à un poids variable d'aliments selon leur richesse en Phe.

La tolérance en Phe du patient se décompose en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 200 mg/j de Phe correspond à 10 parts de Phe. Ces parts de Phe sont réparties sur les repas de la journée pour éviter une charge sur un seul repas.

Des tables d'équivalence précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de Phe sont données aux parents. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit de l'enfant.

Un autre système d'équivalence volumétrique est également disponible. Les tables sont basées sur un rapport aliment/unité de volume. L'unité de référence généralement utilisée est la *cup* anglo-saxonne. La tolérance en Phe du patient se décompose en nombre de *cups*/jour.

Lorsque l'utilisation des tables d'équivalence n'est pas maîtrisée par les parents ou le patient, des mesures plus directives sont mises en place.

### **3.4.3.3 La période néonatale**

Le régime doit être instauré le plus vite possible. Pour diminuer rapidement les taux de Phe plasmatique, un régime sans Phe à base d'un mélange d'acides aminés adapté à l'âge est établi.

Lorsque le taux redevient normal, la réintroduction de Phe se fait en y associant soit du lait pour nourrisson soit du lait maternel jusqu'à l'obtention de taux de Phe compris entre 2 et 5 mg/dl [120 et 300 µmol/l]. L'allaitement au sein peut se faire soit en complément soit en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés.

Ce régime est maintenu pendant les 6 premiers mois.

### **3.4.3.4 La diversification**

Vers l'âge de 6 mois, l'introduction des fruits et des légumes entraîne une diminution des quantités de lait apportées dans le régime pour ne pas dépasser la tolérance en Phe du patient.

Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés et les aliments hypoprotidiques.

Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Une règle claire et stricte pour l'enfant améliore son acceptation du régime.

### **3.4.3.5 L'enfance**

L'enfance est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Les parents pèsent les aliments contrôlés.

Les protéines apportées sous forme lactée sont progressivement remplacées par des protéines végétales.

Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en Phe mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et la croissance.

Les apports de Phe peuvent être progressivement augmentés (en maintenant le taux de Phe inférieur à 5 mg/dl [300 µmol/l] jusqu'à l'âge de 10 ans pour rechercher la tolérance maximum en Phe). Certains préconisent d'effectuer vers l'âge de 3 ans un test de charge en protéines (3 g/kg/j pendant 5 jours) pour typer de façon définitive la sévérité de la PCU.

Après l'âge de 10 ans, l'équipe médicale et diététique autorise un relâchement progressif du régime tout en maintenant des taux de Phe < 15 mg/dl [900 µmol/l] jusqu'à la fin des études de l'enfant (cf. chapitre Suivi). Cela permet aux parents dans un premier temps de donner en quantités libres pommes de terre, légumes et fruits.

### **3.4.3.6 L'adolescence**

L'adolescence constitue une période clé dans la prise en charge du patient atteint de PCU. Pendant cette période, il est possible de relâcher le régime de façon contrôlée. Le mélange d'acides aminés reste cependant le plus souvent nécessaire afin d'assurer un bon équilibre nutritionnel.

### **3.4.3.7 L'âge adulte**

Il y a souvent un relâchement du suivi à l'âge adulte, en particulier pour les hommes atteints de PCU qui ont souvent arrêté le régime à la fin de l'adolescence. Les femmes qui devront reprendre le régime en cas de grossesse poursuivent en général mieux leur suivi. Si le suivi des femmes en âge de procréer est essentiel étant donné le risque d'EFP, un suivi annuel pour tous les patients, hommes et femmes, est fortement recommandé.

En pratique, il est proposé un relâchement du régime en maintenant des taux < 20 mg/dl [1200 µmol/l], à adapter au cas par cas en



fonction de la tolérance individuelle. Certains patients nécessitent en effet un contrôle métabolique plus strict afin de ne ressentir aucun inconfort. Si la tolérance clinique et biologique le permet, le régime pourra être progressivement élargi jusqu'à un apport normoprotidique pour l'âge (50 à 70 g/j), ce qui autorise alors l'interruption de la prise de mélange d'acides aminés.

Les apports en minéraux, oligoéléments et vitamines doivent être surveillés et compensés en cas de déficit. Les adultes qui souhaitent conserver un régime plus strict et poursuivre la prise d'un mélange d'acides aminés le peuvent. Chez les femmes, la poursuite de la prise d'un mélange d'acides aminés, même en quantité faible, est possible pour faciliter la reprise d'un régime strict en cas de désir de grossesse.

#### **3.4.3.8 La grossesse (cf. 4.6 du chapitre Suivi)**

### **3.5 Traitements médicamenteux**

#### **3.5.1 La tétrahydrobioptérine (BH4)**

##### **3.5.1.1 Place du dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) (BH4) dans la stratégie thérapeutique**

Le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique tétrahydrobioptérine (ou BH4). Il représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints d'hyperphénylalaninémie. Seul médicament actuellement indiqué dans le traitement de cette affection, il a obtenu une AMM européenne le 2/12/08 notamment dans l'indication suivante : « Traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 4 ans et plus atteints de PCU qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement ».

Cependant, il n'est pas efficace chez tous les patients. De plus, dans la plupart des cas, il ne permet à lui seul que d'obtenir un meilleur contrôle des taux de phénylalanine plasmatique mais non pas leur normalisation.

Le dichlorhydrate de saproptérine est susceptible d'améliorer l'observance thérapeutique car il permet d'augmenter l'apport alimentaire en phénylalanine (tolérance). Cet élargissement du régime en facilite l'acceptation (en particulier chez l'adolescent) en

diminuant la contrainte imposée et l'impact psychologique qui s'accroît avec sa durée au long cours.

L'avantage de ce traitement consiste donc à autoriser une libéralisation du régime et une diminution voire un arrêt de la prise de mélanges d'acides aminés chez les patients répondeurs supportant mal la rigueur de leur régime diététique. La prise en charge des patients doit donc être individuelle et tenir compte des avantages de la libéralisation du régime.

L'utilisation du dichlorure de saproptérine chez les enfants de moins de 4 ans n'entre pas dans le cadre de l'AMM européenne alors qu'elle est approuvée aux États-Unis par la *Food and Drug Administration*. La réalisation du test de réponse au BH4 en période néonatale ainsi que l'instauration du traitement pour les nouveau-nés et les nourrissons complètement répondeurs (qui permet d'éviter la mise en place du régime diététique) sont néanmoins recommandées par le groupe d'experts en prescription hors AMM. Les patients traités par dichlorure de saproptérine doivent bénéficier d'un régime adapté à leur tolérance en phénylalanine sous traitement.

### **3.5.1.2 Détermination de la réponse**

À doses pharmacologiques, le dichlorure de saproptérine accroît l'oxydation de la Phe en augmentant l'activité de la PAH. Cependant, ce traitement n'est efficace que chez un petit pourcentage de patients qui présentent des mutations de la PAH générant une activité résiduelle.

L'AMM précise que la réponse au traitement est déterminée par la diminution des taux de phénylalanine plasmatique après traitement par dichlorure de saproptérine. Les taux de phénylalanine doivent être mesurés avant le début du traitement et après une semaine à la dose initiale recommandée. Si leur réduction est alors insuffisante, la posologie peut être augmentée chaque semaine jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/j en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux de phénylalanine plasmatique sur une période d'un mois. Pendant cette durée, les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant.

Cette méthode de détermination de la réponse au traitement correspond à celle employée dans les études ayant abouti à l'obtention de l'AMM. Une autre méthode largement utilisée en

Europe consiste à évaluer l'évolution du taux de Phe sur 24 heures, après une charge unique de 20 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine. Utilisée par les centres de référence et de compétence en France, c'est cette méthode qui est recommandée par le groupe d'experts pour la détermination de la réponse au BH4. Sa simplicité et son efficacité permettent d'effectuer le test à tout âge y compris en période néonatale.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction  $\geq 30\%$  des taux de phénylalanine plasmatique. Si ces résultats ne sont pas atteints, les patients doivent être considérés comme non-répondeurs et le traitement par le dichlorhydrate de saproptérine n'est donc pas justifié.

Les patients les plus sensibles sont ceux qui ont une forme modérée de PCU. Néanmoins, on ne peut pas prédire la sensibilité au BH4 uniquement sur la base de la tolérance en Phe. Le test est donc indispensable. Ses modalités sont décrites au paragraphe 2.3.6.2 et en annexe 1.

### **3.5.1.3 Posologie et modalités d'administration**

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg/j. Selon la réponse au traitement, la posologie peut être ajustée dans un intervalle compris entre 5 et 20 mg/kg/jour.

Les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique ou éventuellement en deux prises, lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée. Un rebond peut survenir à l'arrêt du traitement. Il est défini par une élévation des taux de phénylalanine plasmatique supérieurs à ceux observés avant la mise en route du traitement.

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent bénéficier d'un régime adapté à leur tolérance en phénylalanine sous traitement. Outre une surveillance des taux de phénylalanine plasmatique et de tyrosine ils doivent bénéficier d'un bilan nutritionnel annuel. En effet, ils sont à risque de carence nutritionnelle en minéraux et oligoéléments (vitamine B12, zinc, sélénium) qui nécessite une supplémentation en cas de déficit avéré.

### **3.5.2 Les acides aminés neutres (AAN)**

Les AAN comportent 7 acides aminés : tyrosine, leucine, isoleucine, valine, tryptophane, méthionine et histidine. Ces acides aminés possèdent un transporteur commun avec la Phe. Ils sont donc en compétition avec cette dernière pour le passage intestinal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

L'administration d'AAN permet ainsi de diminuer la quantité de Phe absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de Phe.

Il existe deux produits commercialisés, actuellement non disponibles en France.

### **3.5.3 Les autres traitements**

Plusieurs autres approches thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude :

- la phénylalanine ammonia lyase qui catalyse la conversion de Phe en acide *trans*-cinnamique et en ammonium ;
- les glycomacropetides ;
- les protéines chaperones ;
- la thérapie génique.

## 4. Suivi

### 4.1 Objectifs

- Effectuer une surveillance du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel clinique et biologique.
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement.
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

### 4.2 Professionnels impliqués

Cf. paragraphe 3.2 du chapitre Prise en charge thérapeutique.

### 4.3 Modalités générales

Deux points sont unanimement admis : la nécessité de gérer immédiatement les nouveau-nés repérés par le dépistage et la nécessité de maintenir un régime strict jusqu'à l'âge de 10-11 ans (entrée en 6<sup>e</sup>).

Au-delà de cet âge, le principe d'une libéralisation contrôlée du traitement diététique est admis par tous mais les recommandations varient d'un pays à l'autre. La fourchette des taux thérapeutiques reste stricte en Angleterre et en Irlande (< 8 mg/dl ou 480 µmol/l), elle est plus large en Allemagne (< 16 mg/dl ou 960 µmol/l) et en France (< 15 mg/dl [900 µmol/l] pendant l'adolescence et < 20 mg/dl [1200 µmol/l] à l'âge adulte).

#### 4.3.1 Suivi clinique

Le régime mis en place 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 nutritionnelle tant clinique que biologique.

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 mois la première année puis tous les trimestres jusqu'à l'âge de 10 ans, 3 fois par an jusqu'à la fin des études puis une fois par an à l'âge adulte.

Les premières consultations sont essentielles pour une évaluation de la tolérance familiale à l'annonce et au vécu du diagnostic d'une maladie génétique, de façon à recourir aux aides éventuellement nécessaires. Elles sont également essentielles pour l'éducation thérapeutique.

À chaque consultation l'examen clinique comprend notamment la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien et une évaluation du développement psychomoteur. Cette phase de surveillance est également essentielle pour la formation diététique de la famille.

Après 15 ans, la consultation annuelle permet une évaluation nutritionnelle chez des adolescents et jeunes adultes qui abandonnent facilement le mélange d'acides aminés dont ils ont besoin lorsque le régime reste hypoprotidique. Elle permet également de rappeler aux jeunes femmes les conseils en cas de désir de grossesse.

L'évolution à long terme des patients PCU n'est pas connue après l'âge de 40 ans. Un suivi annuel à l'âge adulte est important pour éviter les carences en tyrosine ou les déséquilibres nutritionnels.

### **4.3.2 Suivi paraclinique**

#### **4.3.2.1 Contrôle des taux sanguins de Phe**

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, tant pour le diagnostic que pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phe est réalisé pour la surveillance métabolique sur carton Guthrie (deux taches de sang sur un carton 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 :

- 0 à 10 ans : régime strict pour maintenir les taux sanguins de Phe entre 2 à 5 mg/dl [120 à 300 µmol/l] ;
- 10 à 15 ans : augmentation des apports de Phe pour maintenir des taux sanguins entre 2 à 15 mg/dl [120 à 900 µmol/l]. On essaiera de maintenir un taux < 15 mg/dl [900 µmol/l] jusqu'à la fin des études ;
- après 15 ans : maintenir les taux de Phe en dessous de 20 mg/dl [1200 µmol/l]. Cet objectif peut nécessiter le maintien

d'un contrôle des apports alimentaires de Phe et de la prise quotidienne de mélange d'acides aminés dans les formes les plus sévères de PCU.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de Phe varie selon les patients et les situations. Le schéma proposé par le consensus national de 2005 est le suivant :

- 0 à 3 ans : hebdomadaire ;
- 3 à 5 ans : bimensuel ;
- 5 à 10 ans : mensuel ;
- 10 ans et plus : mensuel ;
- adulte : quatre fois par an.

#### **4.3.2.2 Bilan nutritionnel**

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

- examens systématiques :
  - hémogramme
  - glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine
  - bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
  - protidémie, albuminémie
  - cholestérol, triglycérides
  - bilan martial : fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine
  - bilan phosphocalcique ; calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, dosage de la 25(OH)D3, calciurie, phosphaturie, créatinine urinaire, rapport calcium/créatinine urinaire
  - chromatographie des acides aminés plasmatiques
  - vitamine B12 sérique
  - folates sériques et intraérythrocytaires
  - vitamines A et E
  - cuivre, zinc et sélénium sériques
  - urines : calciurie,;
- examens optionnels :
  - 1-25(OH)D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique
  - profil des acides gras essentiels
  - carnitine totale et libre.

### **4.3.2.3 Ostéodensitométrie**

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière est recommandé (indication dont le remboursement n'est pas prévu par la législation). Il est en effet décrit des déminéralisations dont le diagnostic précoce permet une évaluation et une prise en charge adaptées.

### **4.3.2.4 Imagerie**

L'IRM cérébrale n'a pas de place aujourd'hui dans la prise en charge des patients atteints de PCU, hormis en présence d'une symptomatologie neurologique notamment chez l'adulte.

## **4.4 Suivi du développement neurocognitif**

Il est important que l'enfant et sa famille soient vus par un psychologue et/ou un neuropsychologue dans le but de suivre le développement cognitif. La régularité de cette prise en charge permet de dépister les difficultés éventuelles et assure au patient et à la famille le soutien nécessaire à cette entreprise de longue durée.

Sans qu'une analyse standardisée soit recommandée pour tous les centres, une évaluation à chaque étape importante du développement est utile : 3 ans (maternelle), 6-7 ans (cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège) et 15-16 ans (entrée au lycée).

En cas de difficultés, cette mise au point permet une orientation vers des rééducations parfois nécessaires notamment en psychomotricité et orthophonie.

## **4.5 Qualité de vie**

Les index de qualité de vie représentent un autre marqueur important de la prise en charge des patients. Ce paramètre concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale.



## 4.6 La grossesse chez les femmes atteintes de PCU et HMP

Toute grossesse chez une femme PCU ou HMP nécessite une prise en charge très stricte. En l'absence de contrôle très rigoureux des taux de Phe entre 2 et 5 mg/dl [120 et 300  $\mu\text{mol/l}$ ] pendant toute la durée de la grossesse, il existe un risque majeur d'EFP associant un retard de croissance intra-utérin, des anomalies neuro-développementales avec microcéphalie, des malformations cardiaques et d'autres malformations plus rares.

La prévention de l'EFP comporte deux volets :

- le suivi des filles atteintes de PCU doit impérativement être poursuivi à l'âge adulte. Une information claire doit leur être donnée à ce sujet dès la puberté (cf. la plaquette d'information de l'AFDPHE). Toutes ces jeunes filles doivent bénéficier d'une contraception dès qu'elles débutent une activité sexuelle ;
- tout désir de grossesse impose la reprise d'un régime strict avant la conception et pendant toute la grossesse, avec suivi dans un centre spécialisé. Une surveillance au moins hebdomadaire des taux de Phe tout au long de la grossesse permettra d'adapter au mieux les apports de Phe. En début de grossesse les besoins en Phe sont proches de la tolérance antérieure de la mère mais ils augmentent dans la deuxième partie de la gestation car la PAH du fœtus est fonctionnelle. Un suivi nutritionnel très rigoureux est essentiel pour le pronostic de l'enfant.

Toutes les femmes présentant une HMP doivent être suivies. Si les taux de Phe sont  $< 5$  mg/dl [300  $\mu\text{mol/l}$ ], il n'est pas nécessaire d'instaurer un régime plus restrictif.

Ces femmes peuvent atteindre l'objectif d'un taux de Phe  $< 5$  mg/dl [300  $\mu\text{mol/l}$ ] sans prendre de mélange d'AA au prix d'un régime végétarien relativement strict. Elles sont cependant à risque de déficits nutritionnels car elles ne bénéficieront pas des micronutriments inclus dans les mélanges d'AA. Elles doivent donc également avoir un suivi nutritionnel très rigoureux.

Les enfants de mères phénylcétonuriques devraient également bénéficier d'un suivi comprenant une évaluation neuropsychologique en plus d'une surveillance clinique.

## **Annexe 1. Modalités du test de charge en BH4 pour tester la sensibilité à celui-ci chez les patients atteints de PCU**

Le test au BH4 est indispensable pour déterminer si le patient atteint de PCU ou HMP est sensible ou non à ce médicament. Il peut être réalisé à tout âge, y compris en période néonatale. Les modalités de ce test sont décrites ci-dessous.

### **I) Protocole pratiqué en période néonatale**

- a) Le test de charge en BH4 doit s'insérer dans la prise en charge normale des enfants dépistés pour une hyperphénylalaninémie. Il ne doit pas retarder la mise sous régime. Il est tout à fait possible d'instaurer un régime pauvre en Phe avant le 10<sup>e</sup> jour en ayant fait le test au BH4. Ce test sera réalisé si le taux est supérieur à 8 mg/dl [480 µmol/l].
- b) Le schéma de prise en charge est décrit ci-dessous. Il nécessite une excellente coopération entre les maternités (qui doivent envoyer rapidement les cartons), le laboratoire et le médecin qui prend en charge les enfants et leur famille. Ceci afin que le délai entre la réalisation du carton et l'arrivée du patient au centre de prise en charge du nouveau-né dépisté soit le plus court possible.

J3 : réalisation du carton de dépistage néonatal.

J5 à J7 : réception, analyse de la Phe au laboratoire de dépistage néonatal et alerte du médecin responsable de la prise en charge du patient dépisté.

J6 à J8 : hospitalisation du nouveau-né pour réalisation du test au BH4 (durée 24 heures).

J7 à J9 : mise sous régime.

- c) Réalisation pratique du test au BH4 néonatal.
  - Accueil du nouveau-né le matin suivant le dépistage.
  - Réalisation du bilan bioprotéine pour l'analyse des déficits de synthèse et de recyclage du BH4 (analyses des bioprotéines urinaires et de l'activité DHPR sanguine). Ce bilan doit être fait avant le début du test de charge.

- Dès que les prélèvements sont faits (sang et urines) :

H0 : prélever pour une chromatographie des AA plasmatiques et une tache de sang sur carton Guthrie puis donner 20 mg/kg de BH4 en une fois.

H2, H4, H6, H8, H12 : tache de sang sur carton Guthrie

H24 : chromatographie des AA plasmatiques + tache de sang sur carton Guthrie.

- On peut faire en même temps le génotypage de la PAH. Ceci nécessite un prélèvement de 5 ml de sang sur EDTA.

## II) Protocole chez les patients plus âgés

- a) Patients dont le taux est  $> 8$  mg/dl [480  $\mu$ mol/l] : faire le test comme en période néonatale
- b) Patients dont le taux est compris entre 5 et 8 mg/dl [300 et 480  $\mu$ mol/l] : il faut faire une charge en Phe avant le test si l'apport spontané de Phe est  $< 150$  mg/kg/j.
  - i. On ne fera pas le test chez les patients présentant une HMP dont le taux n'a jamais dépassé 5 mg/dl [300  $\mu$ mol/l].
  - ii. Donner 100 mg/kg de Phe répartis sur la journée sans dépasser 2g/j pendant les 3 jours précédant le test et poursuivre la charge en Phe pendant le test. Cet apport inclut la Phe du régime habituel.
- c) Le médicament à utiliser est le dichlorhydrate de saproptérine [Kuvan®] : comprimés de 100 mg. Pour le test arrondir la posologie à la centaine supérieure. Ex. : pour un patient de 18 kg,  $20 \times 18 = 360$  mg, on donnera 4 cp de 100 mg soit 400 mg en une fois.
- d) Le test peut être fait en hospitalisation ou à domicile :
  - i. Dans le cas du test à domicile, on ne pourra pas faire le dosage des acides aminés à H0 et H24, sinon il faut faire le test en hospitalisation ou lors de 2 consultations à 24 heures d'intervalle.
  - ii. Faire ordonnance pour dichlorhydrate de saproptérine à la dose de 20 mg/kg (une dose le matin à jeun).
  - iii. Donner deux cartons Guthrie pour la réalisation du test et faire le recueil de sang en double (il faut un double au cas

où l'enveloppe se perdrait). Le premier carton sera donc envoyé par la poste, le second sera conservé par le patient et sera apporté en consultation au cas où le premier carton n'arrive pas à destination.

iv. Protocole pratique :

1. Tache de sang le matin à jeun
2. Prise du BH4 : 20 mg/kg en 1 prise avant le petit déjeuner
3. Taches de sang à H2, H4, H6, H8, H12 et H24.
4. Les taches de sang sont donc faites en double sur les deux cartons.
5. Envoi d'un carton par la poste et conservation du second carton par le patient.

### III) Réponses observées après le test au BH4

Quatre profils possibles sont observés après une charge en BH4 :

- i. pas de sensibilité : pas de modification du taux de Phe à 24 heures (moins de 30 % de variation par rapport au taux de base) n'induisant pas de possibilité de traiter le patient par BH4 ;
- ii. sensibilité partielle : diminution d'au moins 30 % du taux de Phe dans les 24 heures après la charge. L'indication thérapeutique doit alors être évaluée patient par patient ;
- iii. sensibilité totale : normalisation du taux de Phe dans les 24 heures après la charge induisant une possibilité de traitement du patient par BH4 seul ;
- iv. déficits de synthèse en BH4 : normalisation du taux de Phe dans les 4 à 6 heures suivant la charge.

## **Annexe 2. Liste des participants à l'élaboration du PNDS**

Ce travail a été coordonné par le Pr François Feillet, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital d'enfants, Vandœuvre-lès-Nancy, en liaison avec le Dr André Morin, chef de projet dans le service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades.

### **Groupe de rédaction et de pilotage**

Mme Murielle Assoun, centre de formation au traitement à domicile de l'enfant, CHU Necker - Enfants Malades, Paris

Dr Aline Cano, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone Enfants, Marseille

Dr Dries Dobbelaere, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille

Dr Jean Louis Dhondt, laboratoire de biochimie, hôpital Saint-Philibert, Lomme-lès-Lille

Pr François Feillet, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr Alain Fouilhoux, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, HCL, Lyon

Dr Karine Mention, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille

Dr Hélène Ogier de Baulny, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Robert-Debré, Paris

Pr Loïc de Parscau, centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU Morvan, Brest

### **Groupe de lecture**

Dr Magalie Barth, CHU Angers

Dr Thierry Billette de Villemeur, hôpital Trousseau, Paris

Dr Pierre Broué, CHU Toulouse

Pr Brigitte Chabrol, AP-HM, Marseille

Dr Didier Eyer, CHRU Strasbourg

Mme Elisabeth Favre, diététicienne, CHU Nancy

M. Laurent François, diététicien, CHU Robert-Debré, Paris

Dr Claire Gay, CHU Saint-Étienne

Mme Pierrette Grange, association Les Feux Follets, Roche-La Molière (42230)

Mme Marie Odile Grenèche, diététicienne, CHU Robert-Debré, Paris

Dr Alice Kuster, CHU Nantes

Dr François Labarthe, Tours

Mme Catherine Laguerre, diététicienne, Hôpital des Enfants, Toulouse

Mme Marie-Annick Le Bars, diététicienne, Hôpital Trousseau, Paris

Dr Karin Mazodier, AP-HM, Marseille

M. Laurent Pasquier, diététicien, CHU Rennes

Mme Annick Perrier, diététicienne, HCL, Lyon

Mme Brigitte Pinard, diététicienne, CHU Montpellier

Dr Kathy Wagner, CHU Nice

## Annexe 3. Références

- Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68(3):426-7.
- Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. *Journal officiel* 2000;13 octobre(238).
- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, *et al.* Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pédiatr* 2005;12(5):594-601.
- Agostoni C, Verduci E, Fiori L, Riva E, Giovannini M. Breastfeeding rates among hyperphenylalaninemic infants. *Acta Paediatr* 2000;89(3):366-7.
- Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(3):414-21.
- Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. A study of bone turnover markers in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2004;163(3):177-8.
- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2008. Paris: AFDPHE; 2008.
- Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77(4):304-13.
- Blau N. Defining tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>)-responsiveness in PKU. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):2-3.
- Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, *et al.* Optimizing the use of sapropterin (BH<sub>4</sub>) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):158-63.
- Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, *et al.* Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):109-15.
- Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, *et al.* Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158(1):46-54.
- Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S74-S79.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, *et al.* The response of patients with phenylketonuria and elevated serum

phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):700-7.

Cerone R, Schiaffino MC, Fantasia AR, Perfumo M, Birk Moller L, Blau N. Long-term follow-up of a patient with mild tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2004;81(2):137-9.

Chen L, Woo SL. Complete and persistent phenotypic correction of phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine phenylalanine hydroxylase cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(43):15581-6.

Desviat LR, Pérez B, Bélanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, *et al.* Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH<sub>4</sub> loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2):157-62.

Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, *et al.* Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr* 2004;163(9):540-6.

Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, *et al.* Evaluation of neonatal BH<sub>4</sub> loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008;84(9):561-7.

Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, *et al.* Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(12):817-25.

Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150(6):627-30.

Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of BH<sub>4</sub>-responsiveness in phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. *Mol Genet Metab* 2005;86 Suppl 1:S67-S74.

Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Seyedin BF, Aledavood AR, Seyed S, *et al.* Prevalence of classical phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *J Inherit Metab Dis* 2009;[Epub ahead of print].

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(4):337-40.

Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:103-24.

Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated



phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(6):697-712.

Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub> supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):47-53.

Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, *et al.* The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1523-9.

Koch R. Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics* 2008;122(6):1367-8.

Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 2007;92(4):287-91.

Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, *et al.* Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370(9586):504-10.

Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, *et al.* Secondary analysis of

economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(3):179-86.

MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriks C, Chakrapani AA, *et al.* Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):299-303.

MacDonald MJ, D'Cunha GB. A modern view of phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol* 2007;85(3):273-82.

Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):700-5.

Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, *et al.* Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):153-8.

Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, *et al.* Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):202-8.

Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmaier H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, *et al.* Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;347(26):2122-32.

National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes

- of Health Consensus Development Conference Statement. Phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972-82.
- Pey AL, Ying M, Cremades N, Velazquez-Campoy A, Scherer T, Thöny B, *et al.* Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria. *J Clin Invest* 2008;118(8):2858-67.
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, *et al.* Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103(8):1169-78.
- Posner J, Gorman D, Nagel BJ. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid phenylketonuria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(2):228-30.
- Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, *et al.* Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(3):276-84.
- Sanford M, Keating GM. Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. *Drugs* 2009;69(4):461-76.
- Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, *et al.* A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(5):2339-44.
- Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, *et al.* Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr* 2004;93(12):1596-600.
- Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, *et al.* The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
- Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3983-7.
- Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S70-S73.
- Scriver C, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency 2008. [http://www.ommbid.com/OMMBID/the\\_online\\_metabolic\\_and\\_molecular\\_bases\\_of\\_inherited\\_disease/b/abstract/part8/ch77](http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part8/ch77).
- Sitta A, Barschak AG, Deon M, Barden AT, Biancini GB, Vargas PR, *et al.* Effect of short- and long-term

exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(3):243-7.

Thöny B, Ding Z, Martínez A. Tetrahydrobiopterin protects phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett* 2004;577(3):507-11.

van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, *et al.* Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068-77.

Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, Shifrin H, Allred E, Azen C, *et al.* Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: the Maternal PKU Collaborative Study. *JAMA* 2000;283(6):756-62.

Wang L, Gamez A, Archer H, Abola EE, Sarkissian CN, Fitzpatrick P, *et al.* Structural and biochemical characterization of the therapeutic *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase. *J Mol Biol* 2008;380(4):623-35.

Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Güttler F, Harms E, *et al.* Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with

nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 1997;42(3):378-84.

Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldmann R, Grenzebach M, *et al.* Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(6):693-705.

Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, *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(5):487-96.

Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, *et al.* Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol* 2001;50(4):463-7.

Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, *et al.* Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(6):431-6.

Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, *et al.* Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-75.

## **Annexe 4. Liste des centres de référence et de compétence et des associations de patients**

### **Centres de référence et de compétence**

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Dries Dobbelaere, clinique de pédiatrie (gastroentérologie, hépatologie et nutrition), centre hospitalier universitaire Jeanne-de-Flandre, Lille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Nathalie Guffon, département de pédiatrie, hôpital Édouard-Herriot, Hospices civils de Lyon.

Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant

Coordonnateur : Pr Brigitte Chabrol, service de neurologie pédiatrique, hôpital La Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille.

Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr P de Lonlay, unité fonctionnelle métabolisme Pôle 1 Pédiatrie générale et multidisciplinaire, hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Hélène Ogier de Baulny, service de neurologie, maladies métaboliques, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr François Feillet, service de médecine infantile, centre hospitalier universitaire Brabois, service de médecine infantile I, Vandœuvre-lès-Nancy.

Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr L de Parscau, service de pédiatrie et de génétique médicale, CHU hôpital Morvan, 5 avenue Foch, Brest.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme  
Coordonnateur : Pr P Broué, service de gastroentérologie,  
hépatologie, nutrition pédiatrique, CHU Hôpital des Enfants,  
330 avenue de Grande-Bretagne, Toulouse.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme  
Coordonnateur, Pr F Labarthe, service de pédiatrie R, CHRU de  
Clocheville  
49 boulevard Béranger, Tours.

### **Associations de patients**

Association de patients : « Les Feux Follets »  
15 rue Marcel Paul, 42230 Roche-La Molière  
Tél. : 09 75 24 25 75  
Mél : lesfeuxfollets@wanadoo.fr  
Site Internet : [www.phenylcetonurie.org](http://www.phenylcetonurie.org)

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »  
Chemin de Rizolle, 63450 Chanonat  
Tél et fax : 04 73 87 56 44

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)