

La phénylcétonurie

PCU

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur la phénylcétonurie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que la phénylcétonurie ?

La phénylcétonurie est une maladie génétique héréditaire qui empêche les enfants qui en sont atteints d'assimiler (métaboliser) une substance naturellement présente dans l'alimentation, la phénylalanine. Si elle n'était pas reconnue et traitée très tôt, la maladie entraînerait une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, particulièrement toxique pour le cerveau en développement de l'enfant. C'est pourquoi, en France et dans d'autres pays, la phénylcétonurie est dépistée systématiquement à la naissance (dépistage néonatal, voir « *Le diagnostic* »). Ce dépistage permet d'identifier très rapidement les nouveau-nés atteints et de les traiter, le plus souvent grâce à un régime alimentaire particulier, ce qui empêche l'apparition des manifestations de la maladie et leur permet par la suite de mener une vie normale.

Le terme de « phénylcétonurie » vient du fait que des substances particulières, les phénylcétones, étaient retrouvées dans les urines des malades lorsqu'ils n'étaient pas traités.

À la naissance, les malades ont un excès de phénylalanine dans le sang (**hyperphénylalaninémie**) qui peut être reconnu sur une analyse en laboratoire. La phénylalaninémie est exprimée, selon les laboratoires, soit en milligrammes par décilitre de sang (mg/dl), soit en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$), sachant que, pour la phénylalanine, 1 mg/dl = 60 $\mu\text{mol/l}$. Selon l'importance de l'excès de phénylalanine, on distingue trois formes de la maladie :

- la *phénylcétonurie typique*, où la phénylalaninémie est supérieure à 20 mg/dl (1 200 $\mu\text{mol/l}$) ;
- la *phénylcétonurie atypique*, où le taux est compris entre 10 et 20 mg/dl (600-1 200 $\mu\text{mol/l}$) ;
- l'*hyperphénylalaninémie modérée permanente* (HMP), où le taux est inférieur à 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/l}$).

Ces trois formes sont le reflet de la même maladie, mais l'HMP ne nécessite qu'une simple surveillance.

● **Combien de personnes sont atteintes de la maladie ? Est-elle présente partout dans le monde ?**

La prévalence à la naissance de la maladie (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) varie selon les régions du monde et est estimée à 1 nouveau-né atteint sur 125 000 à 2 600. Elle est plus fréquente en Irlande, en Islande et en Turquie, mais est très exceptionnelle en Finlande ou en Thaïlande.

En France, environ 50 enfants naissent chaque année avec une phénylcétonurie typique ou atypique, soit une prévalence à la naissance d'environ 1 nouveau-né sur 17 000. La prévalence à la naissance de l'hyperphénylalaninémie modérée permanente est de 1 nouveau-né sur 27 000.

● **Qui peut en être atteint ?**

La maladie touche indifféremment les filles et les garçons.

● **A quoi est-elle due ?**

Pour bien comprendre à quoi est due la phénylcétonurie, il faut savoir ce qu'est et à quoi sert la phénylalanine. La phénylalanine fait partie de la famille des acides aminés. Les acides aminés sont les constituants des protéines, des molécules qui assurent le bon fonctionnement des cellules et, plus globalement, de l'organisme.

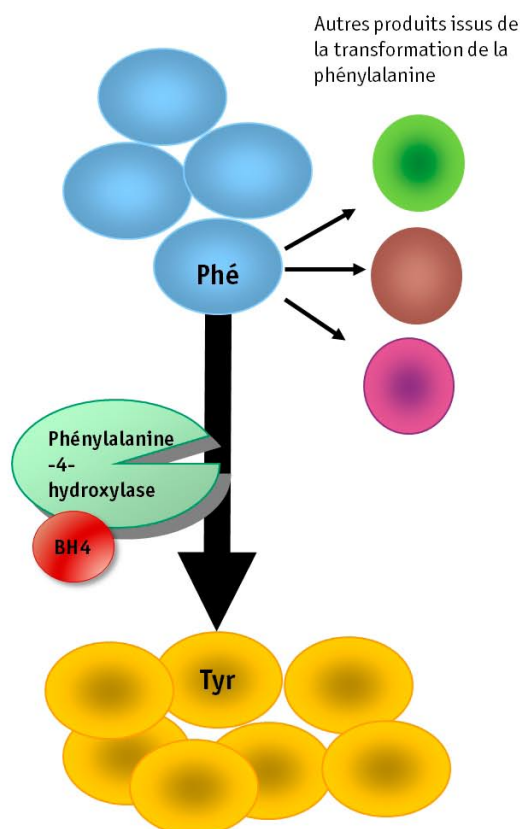
Certains acides aminés ne sont apportés que par l'alimentation, on les appelle « acides aminés essentiels », la phénylalanine en fait partie. D'autres sont aussi produits par l'organisme lui-même, c'est le cas de la **tyrosine**, qui est à la fois apportée par l'alimentation et fabriquée par l'organisme à partir de la phénylalanine. La transformation de la phénylalanine en tyrosine se fait essentiellement dans le foie. Elle nécessite l'action d'une enzyme, la phénylalanine-4-hydroxylase (PAH) et d'une substance, la tétrahydrobioptérine (ou BH₄), qui agit comme une « aide » pour la PAH, on dit que la BH₄ est un cofacteur de la PAH (voir *figure 1*).

Le gène *PAH* contient le « code » permettant la production de la PAH et est situé sur le chromosome 12.

La phénylcétonurie est une maladie génétique dans laquelle le gène *PAH* est anormal (muté), ce qui conduit à une production insuffisante ou un dysfonctionnement de l'enzyme. Sans PAH, la phénylalanine ne peut plus être transformée en tyrosine. Grâce à d'autres enzymes, une partie de la phénylalanine provenant de l'alimentation est transformée en d'autres produits, comme les phénylcétones, qui seront éliminées dans les urines, mais ce système est insuffisant pour empêcher l'accumulation de phénylalanine. Elle devient toxique pour l'organisme, principalement pour le cerveau (voir « *Comment expliquer les manifestations ?* »).

De très nombreuses anomalies (mutations) du gène *PAH* sont responsables de phénylcétonurie. Elles entraînent un déficit en enzyme PAH de degré variable, ce qui explique que le risque d'accumulation de phénylalanine dans l'organisme soit très variable d'une personne à l'autre et qu'il existe ainsi plusieurs formes de la maladie, de sévérité variable.

Conditions normales



Phénylcétonurie

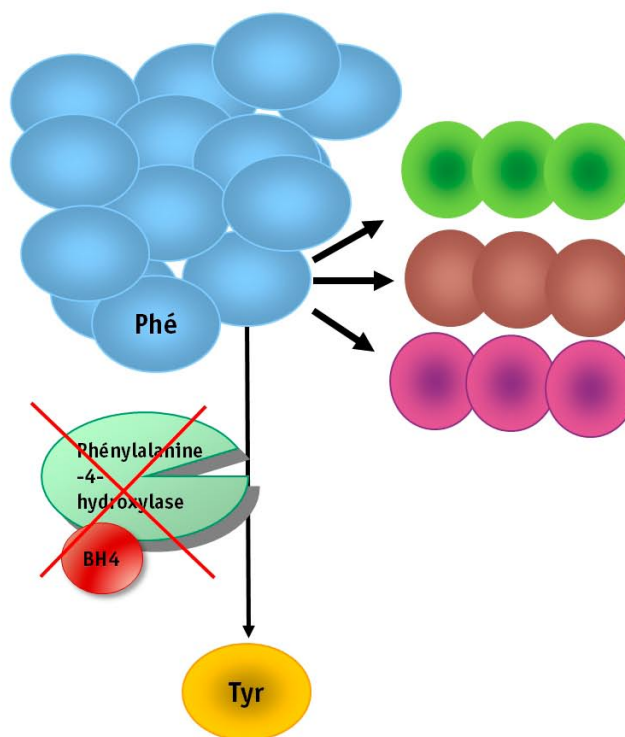


Figure 1 : Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme

Dans les conditions normales (schéma de gauche), la phénylalanine (Phé) est transformée en différentes substances grâce à des enzymes (les réactions enzymatiques sont symbolisées par des flèches). La principale réaction est la transformation de phénylalanine en tyrosine sous l'action de la phénylalanine-4-hydroxylase et de son cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4). Chez une personne atteinte de phénylcétonurie (schéma de droite), la phénylalanine-4-hydroxylase est absente ou ne fonctionne pas correctement (symbolisé par une croix rouge), la phénylalanine s'accumule malgré l'augmentation de la production d'autres produits de transformation.

Illustration : ©Orphanet

● Quelles en sont les manifestations ? Quelle est son évolution ?

Le traitement permet d'éviter toute manifestation

En France et dans de nombreux autres pays, l'immense majorité des enfants atteints de phénylcétonurie n'ont aujourd'hui aucune manifestation de leur maladie. Cela est dû au dépistage systématique de la phénylcétonurie dès la naissance (dépistage néonatal, voir « *Le diagnostic* ») qui permet d'identifier les enfants atteints et de les traiter très rapidement après leur naissance, vers le 10^e jour de vie. Grâce au traitement, qui consiste le plus souvent en un régime particulier (voir « *Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?* »), les taux sanguins de phénylalanine restent dans des limites bien définies (contrôle métabolique strict) et l'enfant se développe normalement.

À l'âge adulte, l'organisme supporte mieux une éventuelle élévation des taux de phénylalanine et le contrôle métabolique peut être moins strict. Les personnes ont une vie quotidienne normale. Cependant, il arrive parfois que certains troubles apparaissent comme une irritabilité, une agressivité, des troubles de la mémoire, des troubles de l'attention, des tremblements, voire, chez certaines personnes, des troubles neurologiques plus sévères

quand le régime est trop relâché. Leur apparition doit entraîner une réévaluation du traitement.

La maladie n'empêche pas d'avoir un enfant, mais lorsqu'une femme atteinte souhaite être enceinte, elle doit reprendre un traitement assurant un contrôle métabolique strict afin d'éviter toute complication pour l'enfant à naître (voir ci-dessous « *Particularités de la grossesse chez une femme atteinte de phénylcétonurie* »).

Le dépistage systématique a été mis en place dans de nombreux pays dans les années 70, il n'y a donc pas encore suffisamment de recul pour connaître le devenir des personnes traitées au-delà de 40 ou 50 ans.

Manifestations neurologiques en l'absence de traitement

Pour les personnes qui n'ont pas été traitées dans l'enfance (ce qui est encore aujourd'hui le cas dans les pays où le dépistage néonatal n'est pas effectué), les manifestations de la maladie sont nombreuses et touchent principalement le cerveau et le système nerveux (troubles neurologiques).

Vers l'âge de 3 ou 4 mois, l'enfant peut avoir des troubles du comportement qui se manifestent par une hyperactivité, une agressivité et des difficultés pour interagir avec son entourage et son environnement ; ces troubles ressemblent parfois à ceux de l'autisme.

Le développement de son cerveau peut être insuffisant (microcéphalie), cela se traduit par un tour de tête (périmètre crânien) qui ne grandit pas aussi vite que la moyenne. L'enfant a aussi, souvent, un déficit intellectuel et psychomoteur important : par exemple, il tarde à tenir sa tête, s'asseoir, se mettre debout, marcher, attraper finement les petits objets, acquérir le langage et faire les apprentissages élémentaires (retard des acquisitions). Ce déficit se stabilise généralement après l'enfance, mais plus le diagnostic est tardif, plus il est irréversible. Les adultes non traités ont donc souvent un déficit intellectuel important.

D'autres signes neurologiques peuvent apparaître comme une augmentation du tonus musculaire (hypertonie globale) ou des tremblements.

Certaines personnes, enfants ou adultes, ont des crises d'épilepsie.

Autres manifestations en l'absence de traitement

Les urines et la sueur de ces nourrissons ont une odeur assez caractéristique (de paille mouillée ou de souris) qui, autrefois, permettait aux médecins de suspecter la maladie.

Certaines personnes ont la peau, les cheveux et les yeux clairs, ou au moins plus clairs que les autres membres de leur famille.

L'eczéma semble aussi plus fréquent.

L'espérance de vie des malades est normale.

Particularités de la grossesse chez une femme atteinte de phénylcétonurie

Dès qu'elle souhaite être enceinte et durant toute sa grossesse, une femme atteinte de phénylcétonurie doit suivre un régime permettant d'avoir un contrôle métabolique strict. Sinon, la phénylalanine en excès dans son sang passe à travers le placenta et dans le sang de l'enfant, ce qui est hautement toxique pour le développement de l'embryon et du fœtus ([embryofœtopathie hyperphénylalaninémique](#)). Le risque de fausse-couche est important, de même que celui de malformations du fœtus, notamment du cœur ou de la face. Le cerveau se développe mal et la croissance globale du fœtus est aussi altérée (retard de croissance intra-utérin ou RCIU). À la naissance, les enfants ont souvent un poids et une

taille inférieurs à la normale, leur tour de tête est aussi plus petit (microcéphalie). Plus tard, un déficit intellectuel et des anomalies neurologiques graves sont fréquents. Ce risque est inexistant si la femme suit un régime strict durant sa grossesse (voir « *Quelles sont les conséquences de la maladie sur la grossesse ?* »).

● Comment expliquer les manifestations?

Lorsque l'enzyme phénylalanine-4-hydroxylase est en quantité insuffisante ou ne fonctionne pas normalement, la phénylalanine contenue dans l'alimentation ne peut pas être transformée en tyrosine. La quantité totale de phénylalanine augmente dans l'organisme, atteignant des niveaux toxiques.

Véhiculée par le sang, la phénylalanine est capable d'entrer dans le cerveau (franchissement de la [barrière hémato-encéphalique](#)) et de s'y accumuler. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer en quoi cette accumulation est toxique : d'une part, elle empêcherait la formation des gaines qui entourent les prolongements des cellules nerveuses (gaines de myéline) et qui sont essentielles à la transmission de l'influx nerveux ; d'autre part, elle nuirait aussi à la formation des molécules qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles (les neurotransmetteurs). En effet, certains neurotransmetteurs sont des dérivés d'acides aminés, comme la tyrosine et le tryptophane, qui ne peuvent plus pénétrer en quantité suffisante dans les cellules nerveuses lorsque la phénylalanine y entre en excès. Ce phénomène serait amplifié par l'absence de production de tyrosine à partir de la phénylalanine.

Ainsi, l'altération de la transmission de l'influx nerveux et de la communication des cellules cérébrales entre elles serait à l'origine du retard de développement et des autres manifestations neurologiques observés chez les personnes atteintes de phénylcétonurie qui n'ont pas été traitées.

La peau, les cheveux et les yeux plus clairs que ceux des autres membres de la famille sont dus à la quantité moins importante de tyrosine. En effet, c'est à partir de cet acide aminé que sont produites les mélanines, qui sont les pigments qui donnent leur couleur à la peau, aux cheveux et aux yeux.

L'odeur caractéristique des urines est liée aux substances qui sont produites en plus grande quantité à partir de la phénylalanine, en l'absence de production de tyrosine, et qui se retrouvent dans les urines.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic du syndrome de phénylcétonurie ?

Aujourd'hui en France, le diagnostic de phénylcétonurie est fait très vite après la naissance. En effet, comme d'autres maladies – l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et, pour les enfants à risque, la drépanocytose –, la phénylcétonurie est systématiquement recherchée chez tous les nouveau-nés (dépistage néonatal systématique).

Le dépistage est réalisé en dosant la phénylalanine dans le sang du bébé (phénylalaninémie).

Ce test est appelé test de Guthrie, du nom du médecin qui l'a mis au point dans les années 60. Il est pratiqué au troisième jour de vie chez tous les enfants, y compris les prématurés. Quelques gouttes de sang sont prélevées, généralement en piquant le talon de l'enfant, puis déposées sur un papier buvard (carton de Guthrie) qui sera envoyé à un laboratoire d'analyse pour effectuer différents dosages dont celui de la phénylalanine.

Le résultat du test de Guthrie est connu rapidement. Si la phénylalaninémie est supérieure à 3 mg/dl (180 µmol/l), le test de Guthrie est dit positif et les parents sont contactés pour que d'autres examens soient faits et que l'enfant soit pris en charge. Un deuxième prélèvement de sang, effectué dans un centre spécialisé dans la prise en charge de la phénylcétonurie, est nécessaire pour confirmer le premier dosage et rechercher les maladies autres que la phénylcétonurie qui peuvent être à l'origine d'une augmentation de la phénylalaninémie.

Si le deuxième dosage montre encore une hyperphénylalaninémie (taux supérieur à 3 mg/dl ou 180 µmol/l) et qu'aucune autre maladie n'a été identifiée (voir « *Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?* »), le diagnostic de phénylcétonurie est posé.

Même s'il arrive qu'aucune anomalie ne soit finalement confirmée, cette période d'incertitude peut être une source de grande inquiétude pour les parents.

● **En quoi consistent les examens complémentaires ? À quoi vont-ils servir ?**

Lorsque l'hyperphénylalaninémie est confirmée et qu'aucune autre maladie n'a été identifiée, l'autre examen nécessaire est le « test de charge en BH4 », qui permet d'identifier les enfants qui pourront être soignés à l'aide d'un médicament, le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) (voir « *Le traitement, la prise en charge, la prévention* »).

Le test de charge nécessite le plus souvent un bilan en hôpital de jour car plusieurs prélèvements de sang et d'urines sont effectués sur la journée. Il consiste à donner au bébé par la bouche une quantité connue de BH4 et à faire plusieurs recueils de sang et d'urines pour doser l'évolution des quantités de phénylalanine dans le sang et de phénylcétones dans les urines.

De plus, un test génétique est recommandé : il permet de connaître la forme de la phénylcétonurie (voir « *Qu'est-ce que la phénylcétonurie ?* ») et en particulier de préciser la sensibilité de la personne au BH4.

● **Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?**

La phénylcétonurie peut être confondue avec les autres maladies qui provoquent, une hyperphénylalaninémie et donnent donc un test de Guthrie positif. C'est pourquoi, lorsque l'hyperphénylalaninémie est confirmée, d'autres examens sanguins et urinaires doivent être réalisés.

- Certains, comme l'analyse des biopptérines urinaires ou de l'activité de l'enzyme dihydroptéridine déshydratase (DHRP), dans le sang permettent de rechercher une anomalie de la synthèse ou du recyclage (métabolisme) du cofacteur de la PAH, la BH4 (déficit en DHRP, en ptérine-4a-carbinolamine déshydratase, en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ou en GTP cyclohydrolase I).
- D'autres, comme l'analyse des acides aminés dans le sang et les urines, permettent de

dépister les maladies touchant le métabolisme d'autres acides aminés (tyrosinémie...) ou une augmentation de la concentration sanguine de tous les acides aminés liée par exemple à la perfusion d'acides aminés en période néonatale.

- Dans d'autres cas, l'hyperphénylalaninémie est dite « secondaire », car elle est due à une autre maladie, du foie par exemple. Des examens spécifiques (analyses sanguines et urinaires, échographies...) seront effectués selon le contexte pour identifier ces maladies.
- Enfin, un enfant prématuré peut avoir une hyperphénylalaninémie transitoire. À sa naissance, certains de ses organes peuvent ne pas fonctionner encore complètement, c'est le cas du foie (immaturité hépatique). Dans ce cas, le système de dégradation de la phénylalanine par la PAH peut être insuffisant et à l'origine d'une hyperphénylalaninémie. Cette anomalie est passagère et il suffit d'attendre quelques semaines, le temps que le foie finisse sa « maturation », pour voir la quantité de phénylalanine diminuer. L'hyperphénylalaninémie transitoire du prématuré est souvent très modérée, les taux de phénylalanine sanguins ne sont pas très élevés et ne nécessitent pas de prise en charge spécifique. Les médecins vérifieront néanmoins toujours que le nouveau-né n'est pas porteur d'une des maladies décrites ci-dessus.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La phénylcétonurie est due à une anomalie du gène *PAH*. Cette anomalie se transmet au sein d'une famille de façon dite « autosomique récessive ». Le terme « autosomique » signifie que le gène en cause dans la maladie n'est pas situé sur les chromosomes sexuels (les chromosomes X et Y), mais sur l'un des autres chromosomes, appelés « autosomes ». La maladie peut donc apparaître aussi bien chez un garçon que chez une fille. Chaque individu porte deux copies de chaque gène (dont le gène *PAH* impliqué dans la phénylcétonurie) : une copie est héritée de sa mère et l'autre de son père. Le terme « récessif » signifie que les deux copies du gène doivent être altérées pour que la maladie apparaisse. Ainsi, les parents d'un enfant atteint de phénylcétonurie ne sont pas malades eux mêmes, mais ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène *PAH* normal et d'un exemplaire muté (*figure 2*, ils sont hétérozygotes). Seuls les enfants ayant reçu le gène *PAH* muté, à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Le risque d'avoir un enfant atteint de phénylcétonurie est de un sur quatre à chaque grossesse lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

De manière générale, le diagnostic prénatal permet de savoir au cours de la grossesse si l'enfant à naître est ou non atteint d'une maladie. En France, il n'est proposé que si la maladie est d'une particulière gravité et reconnue comme incurable. Ce n'est pas le cas de la phénylcétonurie, qui est systématiquement dépistée dès la naissance et dont le traitement permet de mener une vie normale.

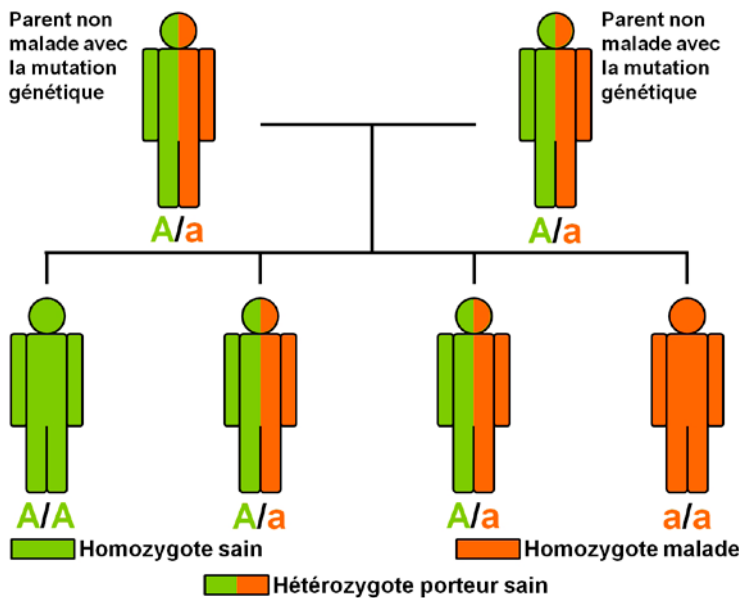


Figure 2 : Illustration de la transmission autosomique récessive
 Les deux parents portent un seul gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (hétérozygotes porteurs sains). L'enfant « a/a » a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la phénylcétonurie (homozygote malade). Les enfants « A/a » ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. L'enfant « A/A » n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère, ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie (homozygote sain).
 Illustration : ©Orphanet

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement de cette pathologie ? Quel bénéfice en attendre ?

La plupart des personnes sont traitées grâce à un régime alimentaire pauvre en phénylalanine. Il s'agit de contrôler strictement l'alimentation pour n'apporter que la quantité de phénylalanine tolérée sans être toxique et pour fournir tous les autres éléments nécessaires à la croissance et au développement. Ce régime diététique doit être débuté dès que le dépistage néonatal est positif et poursuivi tout au long de la vie, même s'il est moins strict chez les adultes que chez les enfants. Un diététicien sera là pour aider les parents et la personne atteinte à mettre en place et respecter le régime.

Un médicament, le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan[®], voir « *Traitement médicamenteux* ») est efficace chez un petit nombre de personnes atteintes, leur permettant de suivre un régime pauvre en phénylalanine beaucoup moins strict, voire d'avoir une alimentation normale.

1. But du régime

Jusqu'à 11 ans, le but du régime est de maintenir en permanence la phénylalaninémie entre 2 et 5 mg/dl ou 120 à 300 µmol/l (contrôle métabolique strict) pour permettre le développement normal de l'enfant. Ensuite, progressivement, le contrôle métabolique pourra être relâché avec une alimentation plus proche de la normale et une phénylalaninémie inférieure à 20 mg/dl ou 1 200 µmol/l à l'âge adulte.

2. Principes

Le régime est pauvre en phénylalanine : il doit apporter à la personne la stricte quantité de phénylalanine indispensable au bon fonctionnement de son organisme, mais pas plus. Cette quantité est variable d'une personne à l'autre (elle dépend du degré de déficit de l'enzyme PAH) ; c'est ce qu'on appelle la tolérance en phénylalanine. L'apport minimum de phénylalanine nécessaire par jour est fourni par des aliments naturels. En pratique, l'apport en phénylalanine est basé sur un système de parts, une part d'aliment naturel apportant une quantité connue de phénylalanine (20 mg). Il existe des tableaux d'équivalence entre les parts de phénylalanine et les quantités des aliments naturels. Chaque personne

doit adapter la quantité des aliments naturels qu'elle mange en fonction du nombre de parts de phénylalanine qu'elle est autorisée à prendre et qui dépend de sa tolérance en phénylalanine.

Ce régime oblige à limiter les sources de protéines dans l'alimentation (régime hypoprotidique). Certains aliments sont interdits. Ainsi, les aliments les plus riches en protéines (viandes, poissons, charcuteries, œufs, produits laitiers...), mais aussi certaines céréales et certains fruits et légumes, sont interdits. On pourra prendre en quantité contrôlée les aliments qui contiennent un peu de protéines (pommes de terre, légumes, fruits, laits pour nourrissons...). En revanche, les aliments ne contenant pas de phénylalanine (sucres, matières grasses, boissons autre que le lait...) peuvent être consommés à volonté, en tenant compte de leur contenu calorique.

L'éviction des produits riches en protéines expose à un risque de carences, surtout en acides aminés autres que la phénylalanine, mais aussi en micronutriments (vitamines et minéraux). Pour éviter ces carences, des compléments alimentaires sont nécessaires. Il s'agit de mélanges d'acides aminés (sans phénylalanine) habituellement enrichis en vitamines et minéraux, et parfois en sucres (glucides) et matières grasses (lipides). Ces produits sont présentés sous différentes formes (composition, textures, arômes) afin de répondre au mieux aux besoins et aux goûts de chacun selon l'âge. Enfin, pour avoir un apport énergétique suffisant, des produits diététiques dits hypoprotidiques viennent compléter l'alimentation (pains, biscottes, substituts d'œuf, farine, pâtes, biscuits, gâteaux...).

3. En pratique

Alimentation du nouveau-né et du nourrisson

Dès que le diagnostic de phénylcétonurie est fait (et avant même d'avoir le résultat du test de charge en BH4), l'alimentation habituelle du nouveau-né (sein ou biberon) est interrompue et l'enfant reçoit un mélange d'acides aminés sans phénylalanine, enrichi en sucres (glucides), lipides, vitamines, minéraux. Grâce à ce régime, la phénylalaninémie du bébé va rapidement baisser et atteindre un taux satisfaisant. La phénylalanine pourra alors être réintroduite dans l'alimentation, en quantités très contrôlées. Cet apport est assuré par l'alimentation classique (sein – si la mère a maintenu la lactation en tirant son lait régulièrement – ou lait 1^e âge), donnée après que l'enfant aura bu le mélange d'acides aminés sans phénylalanine. La proportion mélange d'acides aminés (sans phénylalanine) / lait (avec phénylalanine) est calculée pour que le nourrisson ait une phénylalaninémie comprise entre 2 et 5 mg/dl. Des contrôles sanguins réguliers (toutes les semaines ou tous les mois selon la sévérité) sur carton Guthrie (voir « *Comment fait-on le diagnostic de phénylcétonurie ?* ») seront alors maintenus pour s'assurer de la stabilisation du taux de phénylalanine dans le sang.

Lors de la diversification alimentaire, l'introduction des fruits et des légumes dans l'alimentation du nourrisson impose une diminution des quantités de lait pour ne pas augmenter l'apport de phénylalanine. Puis l'alimentation est progressivement enrichie par l'introduction des matières grasses, des sucres et d'aliments hypoprotidiques. Le contrôle métabolique devra être très strict pendant les dix premières années de la vie.

Dans l'enfance

Le contrôle métabolique strict avec des taux sanguin de phénylalanine entre 2 à 5 mg/dl est maintenu jusqu'à l'âge de 11 ans. Les parents doivent connaître la teneur en phénylalanine des aliments et peser les aliments qu'ils donnent à leurs enfants (voir « *Principes* »). Ils sont formés par l'équipe médicale et diététique.

Les gammes de préparations spéciales d'acides aminés et surtout de produits hypoprotidiques disponibles dans le commerce permettent aux enfants d'avoir une alimentation qui se rapproche d'une alimentation normale (pains, biscottes, substituts d'œuf, farine, pâtes, biscuits, gâteaux...).

A partir de la préadolescence

Après l'âge de 10 ou 11 ans, les apports en phénylalanine peuvent être augmentés mais sans que la phénylalaninémie ne dépasse un taux sanguin de 15 mg/dl. En fonction de sa tolérance, l'enfant pourra le plus souvent manger des fruits et des légumes en quantité libre. Ce contrôle métabolique est maintenu au moins jusqu'à la fin de l'adolescence et parfois encore chez les jeunes adultes.

À l'âge adulte, l'objectif actuellement recommandé est d'avoir un taux sanguin de phénylalanine en dessous de 20 mg/dl. Cela permet un régime moins strict. Les fruits et les légumes peuvent être consommés à volonté. Certains produits laitiers pourront être introduits. Il est néanmoins recommandé de poursuivre la prise des mélanges d'acides aminés tout au long de la vie. Les femmes doivent reprendre un régime très strict si elles désirent une grossesse, afin d'éviter le risque d'embryofoetopathie hyperphénylalaninémique (voir « *Quelles en sont les manifestations ? Quelle est son évolution ?* »).

L'aspartame : contre-indiqué quel que soit l'âge

La consommation d'aspartame est formellement déconseillée à toute personne atteinte de phénylcétonurie quel que soit son âge. En effet, cet édulcorant utilisé pour remplacer le sucre, dans les « sucrées », certaines boissons industrielles (sodas « light »), préparations alimentaires mais aussi certains médicaments, se transforme dans l'organisme en phénylalanine et est donc particulièrement dangereux pour elles. Il est également important de signaler au médecin ou au pharmacien que l'on est atteint de phénylcétonurie pour éviter de se voir prescrire ou délivrer un médicament comportant de l'aspartame. Dans tous les cas, il est préférable que le malade ou ses parents vérifient eux-mêmes que le médicament qu'ils s'appêtent à prendre/à donner ne contient pas d'aspartame.

4. Traitement médicamenteux

Les personnes identifiées comme sensibles au traitement par dichlorhydrate de saproptérine (répondeurs) grâce au test de charge en BH4 (voir « *En quoi consistent les examens complémentaires ?* ») peuvent être soignées à l'aide d'un médicament, le dichlorhydrate de saproptérine qui est une forme synthétique du cofacteur BH4. Ce médicament augmente l'activité résiduelle de la PAH, ce qui permet d'avoir un régime moins strict, voire, dans certains cas, de ne pas y avoir recours. Il se présente sous forme de comprimés qui sont généralement pris une fois par jour.

Ce médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les adultes et les enfants âgés de plus de 4 ans atteints de phénylcétonurie et répondeurs à ce médicament. Sa prescription est aussi recommandée par les experts pour les nouveau-nés pour lesquels le test de réponse au BH4 est positif.

● Quelles sont les risques du traitement ?

Il n'y a pas de risque particulier à suivre le régime permettant un contrôle métabolique strict. Le suivi régulier par un médecin et un diététicien spécialisés permet au besoin de

réajuster le régime (carence en certains nutriments, ou, au contraire, apports énergétiques trop importants) afin d'éviter certaines complications comme une déminéralisation osseuse (qui peut entraîner une ostéoporose).

Les effets indésirables du chlorhydrate de saproptérine sont très faibles, et sont essentiellement des écoulements du nez (rhinorrhée) et des maux de tête (céphalées).

● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

Le régime, qui devra être poursuivi toute la vie durant de façon plus ou moins stricte, représente une contrainte. En dehors de ce régime, les patients auront une vie normale à tous les points de vue, que ce soit en famille ou en collectivité, en tenant compte des aménagements nécessaires pour assurer la bonne prise du régime dans ce dernier cas (voir « *Quelles sont les conséquences de la maladie sur la scolarité ?* »).

● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant?**

Les parents ont un rôle primordial dans le traitement de leur enfant car ils gèrent au quotidien son alimentation et ses contraintes, ainsi que son éducation pour devenir progressivement autonome dans le choix de ses aliments. Ainsi, ils sont impliqués dans la prise en charge de la maladie :

- à la naissance en donnant les mélanges d'acides aminés à leur enfant et en respectant les proportions de préparation spéciale et de lait classique (infantile ou maternel) ;
- au moment de la diversification alimentaire ;
- en apprenant à l'enfant, dès le plus jeune âge, ce qu'il peut ou non manger. Une attention particulière sera apportée au problème de l'aspartame, utilisé pour remplacer le sucre, et qui est un dérivé de la phénylalanine. Tout aliment, boisson ou médicament qui en contient doit être évité, par exemple : certains médicaments, gommes à mâcher sans sucre, édulcorants de table, bonbons sans sucre, certaines boissons non alcoolisées sans sucre, etc.

Les programmes d'éducation thérapeutique sont conçus pour aider les parents dans la prise en charge de leur enfant, en tenant compte non seulement des contraintes imposées par la sévérité de la maladie, mais aussi des ressources, des habitudes, de la culture et des préférences de la famille. Cet accompagnement leur permet de développer les capacités nécessaires pour bien gérer le traitement. L'éducation thérapeutique évolue avec le temps et implique progressivement l'enfant lui-même. Elle insiste notamment sur la prise en charge de la maladie, mais concerne également la nécessité du suivi médical et diététique, le risque pour les autres membres de la famille, la nécessité pour une femme atteinte de suivre un régime strict avant et pendant la grossesse, ou encore l'insertion scolaire de l'enfant.

● **Comment se faire suivre ?**

Le suivi débute en même temps que la mise en place du régime alimentaire. Il est réalisé dans des consultations pluridisciplinaires (qui regroupent plusieurs professionnels de la santé de compétences complémentaires) et coordonné par un médecin référent du centre régional de dépistage néonatal pour la phénylcétonurie dont l'enfant dépend et un diététicien spécialisé. Un psychologue ou un psychiatre est impliqué dans ce suivi en cas de besoin. Les coordonnées des consultations phénylcétonurie et des centres de références des

maladies métaboliques rares sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Dans les premières années, les médecins sont particulièrement attentifs au bon développement de l'enfant (taille, poids, périmètre crânien, développement intellectuel, développement moteur...). Les consultations de suivi sont aussi l'occasion pour l'enfant et ses parents de mieux comprendre la maladie et son traitement et de chercher avec les professionnels les manières d'intégrer au mieux les principes du traitement dans leur vie quotidienne.

La fréquence des consultations est variable : rapprochées la première année (au moins mensuelles), elles deviennent de moins en moins fréquentes avec le temps. Les adultes sont en général suivis 1 à 2 fois par an. Des dosages sanguins de phénylalanine sont réalisés régulièrement : généralement 1 fois/semaine avant trois ans, 2 fois/mois entre 3 et 5 ans, 1 fois/mois après 5 ans, puis 1 fois/trimestre à l'âge adulte, sauf chez les femmes enceintes ou désirant l'être (voir « *Quelles sont les conséquences de la maladie sur la grossesse ?* »). Un bilan nutritionnel est régulièrement demandé (tous les ans environ). Il se base sur les résultats d'examen de sang et des urines (qui renseignent sur les carences éventuelles (anémie, manque de certaines vitamines...) ou les déséquilibres alimentaires.

Un suivi régulier de la minéralisation osseuse peut être utile. La technique employée est l'absorptiométrie (ou ostéodensitométrie) qui utilise des rayons X (radiographie).

● **Peut-on avoir besoin d'un soutien psychologique ?**

Les équipes qui prennent en charge les enfants atteints de phénylcétonurie et leurs familles sont très attentives au ressenti des parents, notamment au moment du diagnostic. Il est normal de se poser des questions ou de ressentir de l'anxiété face à la maladie ou aux contraintes du régime. Des questions peuvent aussi survenir à l'adolescence ou au moment de la grossesse. Il ne faut pas hésiter à en parler avec l'équipe et le médecin.

Ainsi, la plupart des familles ne ressentent pas le besoin de rencontrer un psychologue ; cependant, un soutien psychologique est toujours possible si les parents, et plus tard l'enfant, en ressentent le besoin.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

Quel que soit le motif de recours aux services d'urgence (accident, maladie...), l'équipe médicale qui prend l'enfant en charge (SAMU ou équipe des urgences hospitalières) doit être prévenue de l'existence d'une hyperphénylalaninémie. Cela permettra d'éviter, si possible, tout médicament riche en phénylalanine et de poursuivre le régime le temps du séjour à l'hôpital.

Le carnet de santé, dans lequel sont consignés les événements qui concernent la santé de l'enfant depuis sa naissance, constitue un outil de liaison privilégié entre les professionnels de santé amenés à prendre en charge l'enfant. Le présenter aux services d'urgence est utile.

● **Peut-on prévenir cette maladie ?**

Non, rien ne permet d'éviter la phénylcétonurie en elle-même, mais ce sont ces conséquences négatives qui peuvent être prévenues grâce au traitement.

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale ?**

Les enfants traités mènent une vie tout à fait normale en dehors du régime alimentaire et du suivi médical qui ponctue leurs vies de nombreuses consultations, surtout au début. La vie familiale et son organisation peuvent en être affectées.

Le régime qui permet le contrôle métabolique strict d'un enfant atteint de phénylcétonurie ne doit pas être adopté par toute la famille. En effet, cette alimentation pauvre en protéines comporte un risque de carences nutritionnelles.

Devenues adultes, les personnes qui ont été correctement traitées dans l'enfance peuvent mener une vie professionnelle, sociale et familiale tout à fait normale. Certaines ont encore des contraintes de régimes alimentaires mais qui sont facilement applicables. Les jeunes femmes doivent être bien informées sur les conséquences de la maladie sur la grossesse (voir plus bas).

À tout âge, il faut garder à l'esprit que l'aspartame constitue une source « cachée » de phénylalanine, et il faut penser à vérifier systématiquement le contenu en aspartame de tout médicament prescrit par le médecin ou acheté librement en pharmacie.

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie scolaire ?**

Il est important d'informer le personnel scolaire sur la maladie, son retentissement sur la vie quotidienne et les contraintes du régime. À la demande des parents, le chef d'établissement mettra en place un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Le PAI permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions et d'informer précisément les enseignants sur la maladie.

L'enfant doit suivre son régime hypoprotidique au sein de l'établissement scolaire, ce qui nécessite une vigilance particulière du personnel lors des repas. En effet, même si la prise d'un aliment interdit n'a pas de conséquence immédiate, il faut être conscient que ce geste, s'il se banalise, a des conséquences très graves à long terme sur le développement de l'enfant. Au début de la scolarité, les parents doivent fournir les repas de l'enfant. Avec le temps, l'enfant comprend de mieux en mieux sa maladie et devient capable de choisir lui-même les aliments qu'il est autorisé à manger, dans les menus proposés dans son établissement. Le repas peut aussi être éventuellement complété avec des aliments apportés par l'enfant (notamment les mélanges d'acides aminés et les produits hypoprotidiques).

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la grossesse ?**

Depuis le dépistage systématique de la maladie mis en place dans les années 70, plus de 500 femmes atteintes de phénylcétonurie sont devenues adultes, le nombre de grossesses est donc en augmentation.

Ces grossesses doivent être, si possible, programmées et en tout cas suivies de près car un régime particulier est nécessaire pour éviter que l'embryon soit atteint

d'embryofoetopathie hyperphénylalaninémique (voir « *Quelles en sont les manifestations ? Quelle est son évolution ?* »). Ce risque existe, que l'embryon soit ou non atteint lui-même de phénylcétonurie. Mais il peut être prévenu si la future mère reprend un régime strictement contrôlé en phénylalanine avant la conception ou en tout début de grossesse. C'est pourquoi il est très important pour une femme atteinte de phénylcétonurie d'aborder ce sujet avec son médecin dès qu'elle est en âge d'être enceinte. Tant que la femme ne souhaite pas d'enfant, une contraception sera proposée. Lorsqu'une grossesse est envisagée, le médecin référent pour la phénylcétonurie organisera la reprise d'un régime strict avant la conception. La contraception pourra être arrêtée lorsque la phénylalaninémie de la jeune femme sera stabilisée à un taux satisfaisant (contrôle métabolique strict).

Pendant toute la grossesse et jusqu'à l'accouchement, la femme est suivie chaque mois par une équipe spécialisée. Des dosages de phénylalanine sont recommandés deux fois par semaine : le prélèvement sanguin se fait de manière autonome, à domicile, grâce à un stylo piqueur similaire à celui des diabétiques, et est déposé sur un papier buvard envoyé à un laboratoire spécialisé. Pour la femme enceinte, le bilan nutritionnel complet est plus fréquent (mensuel ou trimestriel) pendant la grossesse afin de palier tout déficit, en particulier en tyrosine.

Les échographies de surveillance de la grossesse devront être réalisées par des professionnels connaissant bien la maladie pour dépister au mieux toute anomalie chez le fœtus.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Le traitement par régime alimentaire strict est très efficace, mais il est souvent perçu comme trop contraignant, notamment à l'adolescence. C'est pourquoi la recherche essaie de trouver de nouveaux traitements qui permettraient de limiter le recours à ce régime.

Une des voies à l'étude est la thérapie enzymatique substitutive (ou enzymothérapie substitutive). Elle vise à remplacer l'enzyme PAH altérée dans les cellules de la personne malade par une autre enzyme (l'enzyme de substitution) qui dégraderait la phénylalanine en une autre substance, non toxique pour le cerveau. Les recherches actuelles concernent une enzyme naturellement présente dans les plantes et les champignons, la phénylalanine ammonia lyase qui pourrait être modifiée (PEGylation) pour pouvoir être administrée en injections sous-cutanées ou par la bouche. Cette technique est encore en développement et d'autres travaux et recherches sont nécessaires avant que des malades puissent, peut-être, en bénéficier.

Un autre axe de recherche est le développement d'un traitement utilisant la thérapie génique. Cette thérapie consiste à introduire le gène codant l'enzyme dans des cellules de la personne malade afin de créer une source permanente de la forme normale de l'enzyme. Pour cela, le gène normal doit être inséré dans un virus modifié qui sert à le faire entrer dans la cellule. Des essais sont en cours chez l'animal.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36** (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis, d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, la phénylcétonurie est prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux liés à la maladie. Cette prise en charge concerne notamment les aliments hypoprotidiques et les mélanges d'acides aminés obtenus sur prescription médicale.

En pratique, pour les enfants de moins de 16 ans, c'est le médecin référent pour la phénylcétonurie qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100 %, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100 % d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite à la famille (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soins, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée (en général de 5 ans) fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. Ensuite, un renouvellement est demandé soit par le médecin référent pour la phénylcétonurie, soit, pour les personnes de plus de 16 ans, par le médecin traitant.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « [Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations](#) », qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
(Appel non surtaxé)

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur François Feillet
Centre de référence des maladies
héréditaires du métabolisme
Service de médecine infantile,
CHU Brabois
Vandœuvre-lès-Nancy

Association Les Feux follets



Professeur Loïc de Parscau
Centre de compétences des maladies
héréditaires du métabolisme
Service de pédiatrie et de génétique
médicale,
CHU hôpital Morvan
Brest

*Association Française des Conseillers en
Génétique*

