

D. IV GUTHRIE PATHOLOGIQUE POUR LA PHENYLALANINE

Diagnostic différentiel :

1. **déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH)** : environ 97% des hyperphénylalaninémies congénitales ; plusieurs sous-catégories :
 - si très peu d'activité résiduelle = **phénylcétonurie (PKU)**, formes modérée et sévère
 - si l'activité résiduelle de la PAH est suffisante pour que le taux de Phe reste $< 600 \mu\text{mol/l}$ sous régime libre = **hyperphénylalaninémie (HPA)**, forme légère
 - parmi les déficits en PAH, environs 1/3 des patients (surtout avec formes légères et modérées) sont sensibles à la tetrahydrobioptérine (BH4) et peuvent bénéficier d'un traitement pharmacologique oral de BH4.
2. **anomalies dans le métabolisme des biopptérines** : beaucoup plus rares que les déficits en PAH (<5% des hyperphénylalaninémies congénitales) : plusieurs formes connues. Comme la BH4 est cofacteur non seulement de la PAH, mais aussi des enzymes qui synthétisent les neurotransmetteurs dopamine et sérotonine, les déficits héréditaires de la BH4 causent un tableau clinique neurologique sévère et précoce associé à l'hyperphénylalaninémie.
3. **tyrosinémies** : la phénylalanine étant le précurseur de la tyrosine, toute forme de déficit du métabolisme de la tyr peut s'accompagner d'une accumulation de phe. La forme la plus fréquente est le déficit transitoire en tyrosine-oxydase du prématuré, qui répond au traitement de vitamine C (50-100 mg en une prise), cofacteur de l'enzyme. Les formes plus rares, à pronostic plus réservé, sont les tyrosinémies héréditaires type 1 et 2 (tyrosinémie hépatorénale et tyrosinémie oculocutanée). Dans toutes les formes, l'augmentation de la phe plasmatique est modérée et moins importante que l'augmentation de la tyr plasmatique.
4. **élévation non spécifique dans le cadre d'une maladie hépatique** (fréquent) : l'augmentation de la phe s'accompagne d'une augmentation d'autres acides aminés (tyrosine, méthionine) lors du dosage quantitatif des acides aminés plasmatiques.
5. **prématurité** (immaturité « enzymatique » du foie)
6. Autres causes d'hyperphénylalaninémie transitoire : **insuffisance rénale, nutrition parentérale avec solution d'acides aminés, triméthoprim**).

Attitude pratique :

- si Phe : 200-400 $\mu\text{mol/l}$: prise de sang veineuse pour le dosage quantitatif des acides aminés plasmatiques (y compris Phe + Tyr) (Lausanne LCC-CHUV) + urines et sang sur carte Guthrie pour le screening des ptérides (Zurich Klinische Chemie) afin d'exclure un défaut de synthèse de la BH4 ; prévoir une consultation métabolique pour préciser le diagnostic, le traitement éventuel et le pronostic.

- si phe > 400 $\mu\text{mol/l}$ au 1^{er} et/ou 2^{ème} test: **hospitalisation** $\Rightarrow$ dosage en urgence des acides aminés plasmatiques (y compris Phe + Tyr), screening des ptérides, test de sensibilité à la BH4. Contrôles quotidiens de la Phe plasmatique. Dès la fin du test à la BH4 et tant que Phe >400 $\mu\text{mol/l}$, alimentation par formule spéciale sans Phe exclusivement ; dès que Phe <400 $\mu\text{mol/l}$, l'allaitement maternel pourra être poursuivi d'une manière adaptée (allaitement mixte LM + formule sans Phe).

Analyses biochimiques de confirmation et de spécification du diagnostic**- Dosage quantitatif des acides aminés dans le plasma**

Conditions : cf chapitre D III

- Test à la tetrahydrobioptérine (BH4) :

La BH4 est produite en Suisse par les laboratoires Schircks (Buechstrasse 10, 8645 Jona). Un stock de BH4 est toujours disponible à l'unité métabolique afin de pouvoir commencer le test chez un nouveau-né positif au dépistage sans délai (même le vendredi soir).

Conditions du test :

- Phe plasmatique quantitative > 400 $\mu\text{mol/L}$
- enfant sous alimentation libre

Procédure :

- insérer une voie veineuse périphérique qui reflue pour prélèvements sanguins itératifs, si échec : prélèvements capillaires
- administration orale de 20 mg/kg de BH4 à T0 par SNG (administration orale en général mal acceptée par le nourrisson $\Rightarrow$ risque de vomissement)
- débiter le test 3h après le dernier repas puis alimentation libre pendant toute la durée du test, prélèvements après 4, 8, 24 et 48h pour Phe + Tyr et bioptérine. Prélèvements d'urine pour néoptérine et bioptérine avant et 4-8h après BH4.

Laboratoires : Phe + Tyr : LCCC (27 377 à avertir) ou LCC CHUV

Ptérides (néoptérine, bioptérine) : Klinische Chemie - Zurich

Test négatif : pas de réduction significative (<30%) de la Phe plasmatique après 48h

$\Rightarrow \Rightarrow$ PKU non-sensible à la BH4 $\Rightarrow$ traitement diététique classique (pauvre en protéines + complément en acides aminés essentiels sans Phe)

Test positif : réduction de la Phe plasmatique d'au moins 30% à 48h.

Interprétation d'un test positif :

- PKU sensible à la BH4 (screening des ptérides négatif) $\Rightarrow$ traitement initial par régime, envisager traitement par BH4 seule après l'âge d'1 an.

- déficit du métabolisme de la BH4 (screening des ptérines positif) $\Rightarrow$ prévoir ponction lombaire pour le dosage des neurotransmetteurs dans le LCR ; traitement avec BH4 + précurseurs des neurotransmetteurs (3-OH-Tryptopane et L-Dopa) + éventuel régime pauvre en Phe.

Analyses enzymatiques et génétiques de confirmation

Ces analyses sont organisées par la consultation métabolique dans le but de préciser le conseil génétique.

Analyse de mutations dans le gène PAH pour la PKU : 1-2 ml de sang EDTA pour extraction d'ADN + consentement écrit, à envoyer en génétique pour extraction d'ADN ; analyse effectuée ensuite à Zürich (Klinische Chemie) pour tous les patients suisses.

Analyse enzymatique sur fibroblastes et analyse de mutation pour les déficits en BH4 : biopsie de peau et culture de fibroblastes (effectuées à Lausanne PMO-CHUV). Analyse effectuée ensuite à Zurich-Klinische Chemie pour tous les patients détectés en Suisse.

Conseil génétique

Toutes les formes d'hyperphénylalaninémies congénitales connues à ce jour sont transmises sur le mode récessif autosomique. Le risque de récurrence est donc de 25%. Un conseil génétique est donné aux parents au moment de la communication du diagnostic par le spécialiste, mais pourrait être repris plus tard sur demande des parents et/ou en vue d'une nouvelle grossesse.

Communication du diagnostic et prise en charge thérapeutique

Un test positif au dépistage néonatal pour l'hyperphénylalaninémie ne signifie pas nécessairement que l'enfant est atteint de phénylcétonurie et nécessite les examens de confirmation décrits ci-dessus. En outre, les différentes formes d'hyperphénylalaninémies ont un pronostic variable et nécessitent un traitement différent.

- le test à la BH4 et le début du traitement diététique doivent être implémentés sans délai, car le QI final de l'enfant dépend de la précocité du traitement, raison pour laquelle le matériel (BH4) doit être à disposition sur place et le personnel disponible 24h/24h ;
- le début du traitement diététique et l'évaluation d'un éventuel allaitement maternel nécessitent des contrôles sanguins quotidiens des acides aminés durant les 1-3 premières semaines.