

PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA PHENYLACETONURIE

par

F. FEILLET, C. BONNEMAINS

INTRODUCTION

La phénylcétonurie (PCU) est une affection génétique de transmission autosomique récessive liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) entraînant une accumulation de phénylalanine (PHE) dans le plasma et dans le cerveau. Non traitée, cette pathologie entraîne principalement une atteinte neurologique avec épilepsie et retard mental sévère associée à une atteinte cutanée et phanérienne. Dépistée précocement, cette maladie est traitable et permet un devenir normal. Le diagnostic de PCU est réalisé grâce au dépistage néonatal systématique de cette maladie qui existe en France depuis 1972. Il reste 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. Un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (le cofacteur de la PAH) doit être systématiquement éliminé avant d'affirmer le déficit en PAH. Le devenir dépend de la précocité du diagnostic et de la compliance au traitement [1]. Le traitement de la PCU a été exclusivement diététique depuis 40 ans ; un certain nombre de patients peuvent maintenant bénéficier d'un traitement médicamenteux par tétrahydrobioptérine (BH4) [2]. D'autres approches thérapeutiques sont actuellement en développement ou non disponibles en France (Acides aminés neutres [LNAA] Phénylalanine Ammonia lyase [PAL] ou thérapie génique).

LES DIFFÉRENTES FORMES DE DÉFICIT EN PAH

La prise en charge des patients dépend de la gravité de la PCU. Cette prise en charge qui est assez lourde, doit être justifiée par le bénéfice qu'en retirent les patients et leurs familles.

On distingue 3 formes de la maladie :

a) L'hyperphénylalaninémie modérée (pas de traitement spécifique)

Les taux de PHE, $< 600 \mu\text{mol/l}$ ou 10 mg/dl , ne nécessitent qu'une surveillance car ces patients ont un devenir normal sans traitement [3]. La limite de l'hyperphénylalaninémie prête à discussion, car si l'on ne traite pas les patients dont le taux est inférieur à 10 mg/dl en France [4] et en Allemagne [5], le taux où les patients sont traités est de 6 mg/dl en Italie par exemple.

b) La phénylcétonurie (nécessite une prise en charge thérapeutique)

1. La phénylcétonurie classique (Taux de PHE $> 1200 \mu\text{mol/l}$ ou 20 mg/dl).

2. La PCU atypique ($600 \mu\text{mol/l} < \text{Taux de PHE} < 1200 \mu\text{mol/l}$
 $[10\text{mg/dl} < x < 20 \text{mg/dl}]$)

c) La PCU maligne, qui n'est pas due à un déficit en PAH mais à un déficit en tétrahydrobioptérine (BH₄).

LA PRISE EN CHARGE

La prise en charge actuelle de la PCU doit être faite dans un centre spécialisé, car elle comporte de multiples facettes. Celle-ci devra bien sûr être nutritionnelle car cela représente l'essentiel du traitement quel qu'il soit [6]. Mais il faudra également surveiller la croissance, l'état osseux, le devenir neuropsychologique, et la qualité de vie à l'âge adulte.

LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Le traitement de la PCU repose sur la maîtrise des taux plasmatiques en PHE. L'introduction d'un régime pauvre en PHE en 1953 par Horst Bickel a révolutionné l'histoire naturelle de cette maladie. La PHE étant un AA essentiel, uniquement apporté par l'alimentation, la maîtrise des apports alimentaires de la PHE a permis de normaliser les taux plasmatiques et de révolutionner le pronostic neurologique de ces patients.

La prise en charge diététique repose donc sur un régime spécial qui est basé sur plusieurs éléments :

- Les apports en PHE (apportée par des aliments naturels), nécessaires à la croissance et à l'homéostasie protéique de l'organisme, sont appelés tolérance en PHE. Elle est différente pour chaque individu en fonction de la sévérité de la PCU : 200 – 250 mg de PHE par jour pour les PCU typiques, alors que les patients les moins sévères peuvent prendre 1 g de PHE en gardant des taux de PHE dans les limites acceptables. Cette tolérance dépend du génotype [7].
- Les apports en AA sont complétés par une mixture d'acides aminés car la limitation des apports en PHE ne permet pas de couvrir les besoins en protéines et en particulier dans les autres acides aminés essentiels. Ces mixtures sont actuellement nombreuses et sont adaptées aux différents âges tant dans leurs compositions (présence de lipides, d'acides gras essentiels...) que dans leurs présentations (formes en poudre, liquides prêts à l'emploi, comprimés).
- Les apports énergétiques sont liés aux aliments apportant les protéines naturelles et aux substituts d'AA. Ces apports sont souvent insuffisants, et il est nécessaire de compléter ces apports grâce à des produits hypoprotidiques (contenu en protéines inférieur à 10 % du contenu en protéine d'un produit similaire de l'alimentation courante). Il y a actuellement de nombreux produits de ce type : pâtes, riz, couscous, gâteaux, lait, biscuits...
- Les micronutriments sont amenés par les aliments naturels, mais également par les substituts d'AA car l'absence de protéines naturelles d'origine animale génère un risque de carence en de multiples vitamines et minéraux (cobalamine, fer, sélénium...)

L'ORGANISATION DU RÉGIME

Le régime doit être établi par une équipe spécialisée (médecin + diététicien spécialisés) dans la prise en charge des patients PCU. Les objectifs du régime sont de :

Maintenir les taux de PHE au niveau des recommandations

Les recommandations françaises ont été publiées en 2005 [4]. Un contrôle métabolique strict ($2 < \text{PHE} < 5 \text{ mg/dl}$) doit être obtenu pendant l'enfance jusqu'à 10 ans (rentrée à l'école secondaire). Une étude anglaise a bien montré que le devenir cognitif des enfants était corrélé à l'âge de relâchement du régime pendant l'enfance [8]. Cette corrélation s'amenuise après l'âge de 9 ans.

Il peut y avoir un relâchement du régime après l'âge de 10 ans. Le QI des enfants traités tôt (jusqu'à 10 ans) ont ensuite un QI stable jusqu'à l'âge adulte.

En pratique, les recommandations sont de proposer aux enfants de plus de dix ans et à leurs parents un relâchement du régime, s'ils le souhaitent, en maintenant les seuils suivants :

- $< 15 \text{ mg/dl}$ ($900 \text{ } \mu\text{mol/L}$) jusqu'à 15 ans pour tous
- $< 15 \text{ mg/dl}$ ($900 \text{ } \mu\text{mol/L}$) jusqu'à 18 ans pour les formes typiques pour qui l'arrêt du substitut aboutirait à une carence protéino-calcique
- $< 20 \text{ mg/dl}$ ($1200 \text{ } \mu\text{mol/L}$) de 15 ans à 18 ans, pour les formes atypiques qui n'élèvent pas leur taux de phénylalanine au-delà de 20 mg, une fois le régime relâché et le substitut arrêté.

Assurer une croissance normale chez l'enfant

La surveillance régulière de la croissance doit être réalisée pendant toute l'adolescence. Une attention particulière sera portée sur la croissance staturale qui pourra être altérée en cas de restriction protéique trop importante, mais il faudra également faire attention à la survenue d'un surpoids voire d'une obésité. Certains travaux montrent chez les patients PCU une déconnexion entre le BMI et la prise énergétique et les neuropeptides impliqués dans la satiété comme la ghréline [9].

Assurer un état nutritionnel optimal (macro et micronutriments)

Un bilan nutritionnel complet devra être réalisé chez tous les patients.

La prise de substituts d'acides aminés assure un apport de micronutriments qui correspond en général aux apports recommandés journaliers, néanmoins, certains patients peuvent présenter des déficits en zinc ou en sélénium.

Les patients ne prenant pas ou peu de substituts sont à risque de déficits plus importants (Cobalamine) :

- patients HPM prenant un régime végétarien
- patients contrôlant leurs taux de Phe sous BH₄ + régime végétarien
- patients ne prenant pas leurs substituts.

Enfin une attention particulière devra être portée au statut osseux et phosphocalcique [10], ainsi qu'au statut en vitamines liposolubles pour les patients qui prennent des substituts ne contenant pas ou peu de lipides.

LA TETRAHYDROPBIOPTERINE (BH₄)

Le BH₄ augmente l'oxydation de la PHE en augmentant l'activité de la PAH chez un petit pourcentage de patients qui ont des mutations de la PAH générant une activité résiduelle [11]. L'efficacité de ce traitement dans la prise en charge de la PCU a été montrée par une étude en double aveugle *versus* placebo [12]. Un patient est dit sensible au BH₄ quand le taux de PHE plasmatique baisse d'au moins 30 % après une dose unique de 20 mg/kg de

BH4 [13]. Le test peut se faire à tout âge, en période néonatale au moment du dépistage [14], ou chez les patients plus âgés.

Une fois la sensibilité au BH4 établie, il faudra déterminer la dose efficace pour obtenir le niveau de PHE souhaité en fonction de l'âge (5 – 10 ou 20 mg/kg/j). Il y a une relative corrélation entre le génotype et la sensibilité au BH4.

Le traitement par BH4 doit être indiqué lorsqu'il peut se substituer au régime diététique, en particulier quand il permet de ne plus prendre de substituts d'acides aminés. Il faut faire attention alors au bilan nutritionnel de ces patients, car l'équilibre métabolique peut être obtenu avec le BH4 au prix d'un régime de type végétarien. Ces patients sont alors à risque de carence nutritionnelle en micronutriments (vitamine B12, zinc, sélénium...). Un bilan nutritionnel comprenant l'analyse des principaux micronutriments devra être réalisé une fois par an chez tous ces patients. Une supplémentation en micronutriments devenant indiquée en cas de déficit avéré.

Ce traitement, maintenant prescrit depuis plusieurs années chez certains patients, a une efficacité persistante et très peu d'effets secondaires.

Ce médicament doit être pris une à deux fois par jour en fonction de la réponse individuelle au test de charge [15].

LES TRAITEMENTS À VENIR

Les acides aminés neutres

Les acides aminés neutres (AAN) sont composés de 7 acides aminés : la tyrosine, la leucine, l'isoleucine, la valine, le tryptophane, la méthionine et l'histidine. Ces acides aminés possèdent un transporteur commun avec la PHE. Ils sont donc en compétition au niveau de ce transporteur pour le passage intestinal et le passage au niveau de la barrière hémato-encéphalique. L'administration d'AAN permet donc de diminuer la quantité de PHE absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de PHE [16].

Ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité à long terme et ne peut être actuellement proposé en remplacement du traitement diététique ou par BH4 pour les patients qui sont répondeurs à ce traitement. Ces produits ne sont pas disponibles en France pour l'instant.

La Phénylalanine ammonia lyase (PAL)

Ce traitement consisterait à administrer une enzyme par voie sous-cutanée, la phénylalanine ammonia lyase, qui catalyse la conversion de PHE en acide trans-cinnamique et en ammonium [17]. Ces produits ne sont pas toxiques et sont éliminés dans les urines. Ce traitement est encore du domaine de la recherche. Son intérêt majeur réside dans le fait que le régime pourrait être normalisé au prix d'une injection sous-cutanée par semaine. Par contre les effets à long terme de ce type de traitement ne sont pas connus.

La thérapie génique

De multiples travaux sont réalisés depuis des années sur cette modalité thérapeutique. Ces travaux sont tous sur des modèles animaux [18,19] et permettent une normalisation prolongée des taux de PHE chez les animaux traités. Les essais thérapeutiques chez l'homme ne sont pas prévus avant plusieurs années.

CONCLUSION

Après plus de 40 ans de prise en charge nutritionnelle, la prise en charge de la phénylcétonurie s'est modifiée avec l'apparition de nouveaux traitements (BH₄, acides aminés neutres) et la perspective de traitements révolutionnaires (PAL, thérapie génique). Néanmoins, quelle que soit la façon que l'on prendra pour faire baisser la phénylalanine plasmatique, un suivi complet et en particulier nutritionnel restera indispensable.

F. Feillet, C. Bonnemains

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme de Nancy. Service de Médecine Infantile I, Hôpital d'Enfants, CHU Brabois, rue du morvan, 54500, Vandoeuvre les Nancy, France. E-mail: f.feillet@chu-nancy.fr, Telephone: +33 3 83 15 47 96, Fax: + 33 3 83 15 45 29.

RÉFÉRENCES

1. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev* 2001;**65**(2):149-58.
2. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH₄) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;**95**(1).
3. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;**49**(4):532-6.
4. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. [Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines]. *Arch Pediatr* 2005;**12**(5):594-601.
5. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;**158**(1):46-54.
6. de Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr* 2007;**137**(6 Suppl 1):1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.
7. Bremer HJ, Neumann W. Tolerance of phenylalanine after intravenous administration in phenylketonurics, heterozygous carriers, and normal adults. *Nature* 1966;**209**(5028):1148-9.
8. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1991;**66**(3):311-6.
9. Schulpis KH, Pappasotiropi 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.
10. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2007;**30**(2):202-8.
11. Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;**29**(1):167-75.
12. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;**370**(9586):504-10.
13. Blau N. Defining tetrahydrobiopterin (BH₄)-responsiveness in PKU. *J Inher Metab Dis* 2008;**31**(1):2-3.
14. Feillet F, Chery C, Namour F, et al. Evaluation of neonatal BH₄ loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008.
15. feillet F, clarke L, Meli C, et al. Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 2008;**47**(12):817-825.
16. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inher Metab Dis* 2007;**30**(2):153-8.
17. Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, 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.
18. Thony B, Ding Z, Martinez A. Tetrahydrobiopterin protects phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett* 2004;**577**(3):507-11.
19. 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 U S A* 2005;**102**(43):15581-6.