

La phénylcétonurie

Auteur: François Feillet*

* François Feillet, Service de médecine infantile III, Hôpital d'enfants, CHU Brabois, Allée du Morvan, 54500 - Vandoeuvre les Nancy. f.feillet@chu-nancy.fr

Éditeur scientifique: Pr. J-M Saudubray

Date de création: mars 2006

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Définition](#)

[Description clinique](#)

[Epidémiologie](#)

[Génétique](#)

[Physiopathologie](#)

[Diagnostic: le dépistage néonatal](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Traitement](#)

[Pronostic](#)

[Conseil génétique et diagnostic prénatal](#)

[État actuel de la recherche](#)

[Références](#)

Résumé

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Non traitée, la phénylcétonurie entraîne un retard mental parfois profond ainsi qu'une dépigmentation; un régime contrôlé en phénylalanine permet aux patients de mener une vie quasi normale. La phénylalanine a une toxicité sur le développement foetal avec survenue d'une embryofetopathie sévère chez les enfants des femmes ayant une phénylcétonurie non traitée pendant leurs grossesses. Ces femmes doivent être informées et les grossesses doivent être planifiées avec la reprise du régime en période préconceptionnelle. Le dépistage néonatal systématique a été mis en place en France en raison de son incidence (1/17000 en France) et de l'existence d'un traitement efficace. Depuis 1970, environ 1600 phénylcétonuries ont été ainsi diagnostiquées et traitées. Le contrôle métabolique doit être strict dans les 10 premières années de vie puis le régime sera élargi progressivement. Il sera repris par les femmes au moment des grossesses. Au niveau des avancées thérapeutiques, depuis 2002, il a été montré que des patients déficients en phénylalanine hydroxylase étaient sensibles à des doses pharmacologiques de tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de l'enzyme permettant la transformation de phénylalanine en tyrosine. Certains patients sont traités par le cofacteur avec un apport de phénylalanine normal. Cette alternative thérapeutique ne concerne qu'un petit nombre de patients mais les expériences de ce traitement à moyen et long terme sont en cours d'évaluation.

Mots-clés

Phénylcétonurie, hyperphénylalaninémie, Phé, PAH, tétrahydrobioptérine, BH4

Définition

La phénylcétonurie (PCU) est due à un déficit d'une enzyme hépatique : la phénylalanine-hydroxylase (PAH) qui permet la transformation de la phénylalanine (Phé) en tyrosine (Tyr) (figure 1)¹. Le déficit de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est responsable de la toxicité et de la symptomatologie caractérisée par des troubles neurologiques graves.

Une classification a été proposée en fonction de la concentration plasmatique de Phé:

- PCU typique (Phé \geq 20 mg/100 mL);
- PCU atypique ($10 \leq$ Phé \leq 20 mg/100 mL).

Ces deux formes nécessitent un régime restrictif contrôlé.

- hyperphénylalaninémie modérée ($3 \leq$ Phé \leq 10 mg/100 mL) pour laquelle le régime ne comporte pas de produits spéciaux mais les enfants doivent être suivis et les familles informées, notamment s'il s'agit d'une fille car leurs grossesses futures devront être surveillées.

Le dosage de Phé plasmatique est exprimé en $\mu\text{mol/L}$, mais il est aussi fréquemment exprimé en mg/dL avec un rapport $\mu\text{mol/L/mg/dL} = 60$ ($60 \mu\text{mol/L} = 1 \text{ mg/dL}$).

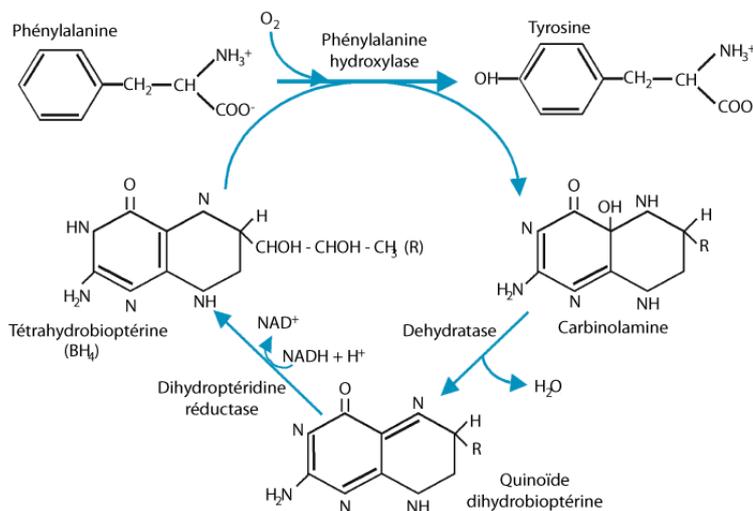


Figure 1 : Schéma métabolique du métabolisme de la phénylalanine.

La phénylalanine est hydroxylée en tyrosine grâce à la Phénylalanine hydroxylase, enzyme dont le déficit est responsable de la Phénylcétonurie. La tétrahydrobioptérine (BH4) est le cofacteur indispensable de cette réaction d'hydroxylation, elle doit être synthétisée puis recyclée pour que la réaction d'hydroxylation puisse avoir lieu. Les déficits de synthèse ou de recyclage de ce cofacteur sont responsables de 2 % des hyperphénylalaninémies.

Description clinique

Phénylcétonurie non traitée

Spontanément très grave, cette maladie est traitable par un régime qui doit débiter le plus tôt possible. Seul un diagnostic précoce et un traitement immédiat évitent à ces enfants des troubles neurologiques graves: retard mental, troubles du comportement, psychoses, spasmes en flexion, épilepsie. Ces signes neurologiques s'associent à des troubles des phanères avec une hypopigmentation globale : peau pâle, cheveux blonds, yeux bleus ; associée à un eczéma dans 20 à 40 % des cas. Chez les patients plus âgés, le retard mental parfois profond associé à des troubles du comportement est habituel : hyperactivité, autoagressivité, comportement autistique. Des syndromes proches de la schizophrénie ont été décrits. Environ 25 % des cas développent une épilepsie de type "grand mal" ; d'autres signes neurologiques (extrapyramidaux, hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien, etc.) peuvent être observés avec une fréquence variable ². En général le niveau de déficit intellectuel est stable après l'enfance bien que l'on ait pu observer des détériorations neurologiques chez l'adulte avec la mise en évidence de processus de démyélinisation.

Phénylcétonurie traitée

Grâce au dépistage néonatal, systématique en France, les enfants phénylcétonuriques sont pris en charge dès la naissance. En 2006, ils le sont en moyenne au 14^{ème} jour (prise en charge moyenne au 32^{ème} jour dans les années 1970) ³. L'objectif de la prise en charge est d'avoir des patients au devenir neurologique, mental et social strictement normal. Les données françaises sur l'évaluation psychosociale des patients atteints de PCU sont incomplètes, néanmoins des facteurs de bon pronostic peuvent être dégagés:

- prise en charge initiale la plus précoce possible;
- poursuite du régime strict jusqu'à 10 ans;
- bon respect du régime;
- formes modérées de la phénylcétonurie (hyperphénylalaninémie modérée et PCU atypique);
- année de dépistage (meilleur pronostic pour les patients dépistés après 1978 *versus* ceux qui ont été dépistés avant 1978).

Ces facteurs ont été considérés pour la prise en charge des enfants ayant une hyperphénylalaninémie ⁴. John Walter *et al.* ont montré l'importance de l'observance du traitement diététique, en particulier chez les patients âgés de plus de 10 ans pour qui les concentrations de Phé plasmatiques étaient supérieures à celles attendues chez environ 50 % des 10-14 ans et chez 80 % des 14-19 ans ⁵.

Epidémiologie

La prévalence de l'affection varie de 1/4 000 à 1/40 000, les populations d'Irlande et d'Islande étant les plus touchées. En France, l'incidence est de 1/17000 depuis 1980; environ 50 cas sont dépistés tous les ans ³. La fréquence des porteurs hétérozygotes varie en fonction des populations.

Génétique

La PCU est une affection héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. Le gène de la PAH est situé sur le chromosome 12 en 12q24.1. Environ 500 mutations différentes ont été

décrites⁶ avec une corrélation génotype/phénotype imparfaite⁷. L'identification des mutations du gène de la PAH des patients ayant une PCU a deux intérêts :

- le premier est de pouvoir effectuer une corrélation génotype/phénotype dans la mesure où l'enfant est porteur de mutations dont l'effet sur le phénotype est connu. Ceci permet d'espérer une amélioration de la tolérance dans les premières années pour les enfants ayant au moins une mutation dite "faible" ;
- le second intérêt est lié à l'analyse du caractère BH4-sensible dont on sait qu'il est lié à certaines mutations dont la liste se constitue progressivement⁸. La corrélation génotype/phénotype pour la réponse au BH4 n'est pas parfaite, car Lindner *et al.* ont montré une réponse au BH4 variable chez des patients ayant le même génotype⁹.

Peu de laboratoires en France peuvent rechercher les mutations du gène *PAH*. De plus, les données génotypiques ne modifient pas l'attitude thérapeutique initiale et la corrélation génotype/phénotype n'est pas absolue pour la sensibilité au BH4. Le génotypage est, néanmoins, important car l'analyse mutationnelle permet de dépister les patients ayant des mutations dites "BH4-sensibles" et qui ne réagissent pas aux doses habituelles. Ces patients pourraient avoir une absorption digestive faible de BH4 et avoir besoin de doses supérieures, par voie orale, pour exprimer leur sensibilité au cofacteur de la PAH.

Physiopathologie

Le déficit enzymatique de la PCU concerne la PAH. La PAH est une enzyme exclusivement hépatique qui n'existe pas dans le cerveau. Elle transforme la Phé en Tyr avec comme cofacteur le BH4. Ce cofacteur a lui-même une voie métabolique de synthèse et un système enzymatique de recyclage dont les différents déficits enzymatiques sont également responsables d'une hyperphénylalaninémie néonatale¹⁰.

Le déficit de la PAH ou de son cofacteur entraîne la production de métabolites dont l'acide phénylpyruvique, en quantité anormale. L'acide phénylpyruvique a permis la découverte de la PCU en 1934 grâce à sa capacité de réduire le fer ferrique en fer ferreux dans les urines de patients qui avaient un retard mental non expliqué. La pathogénie de la PCU s'explique essentiellement par l'augmentation de la phénylalaninémie, les autres métabolites n'étant pas en quantité suffisante pour être toxiques. Il y a une corrélation entre la concentration de phénylalanine plasmatique et la détérioration neurologique, les anomalies électroencéphalographiques (EEG) et les taux sanguins de neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine¹¹. En spectroscopie RMN, des anomalies au-delà de 21 mg/100 mL ont été mises en évidence¹². Par ailleurs, la phénylalanine est un acide aminé (AA) neutre qui passe la barrière hématoencéphalique par une voie commune à tous les AA neutres. Le passage de chacun de ces AA dépend de leur concentration relative par rapport aux concentrations des autres AA neutres. L'élévation de la concentration plasmatique de phénylalanine entraîne une augmentation du passage intracérébral de la Phé associée à un déficit de passage de certains AA essentiels, ce qui peut perturber la synthèse protéique intracérébrale¹³. Cette synthèse protéique peut être restaurée par l'adjonction d'AA neutres dans l'alimentation. Enfin, l'augmentation de Phé intracérébrale aurait une influence sur la myélinisation; en présence de Phé, les oligodendrocytes "myélinisants" adoptent un phénotype non myélinisant en surexprimant la GFAP (*Glial Fibrillary Acid Protein*)¹⁴.

D'autres hypothèses ont été émises pour expliquer la pathogénie de la PCU: le déficit en tyrosine, la carence en acides gras essentiels ou l'intervention d'un gène modificateur comme

celui de la monoamine oxydase-B. Ces facteurs, s'ils jouent un rôle dans la physiopathologie de la PCU, sont sûrement secondaires par rapport à l'influence de l'hyperphénylalaninémie.

Diagnostic: le dépistage néonatal

La phénylcétonurie est dépistée en période néonatale en dosant la Phé plasmatique à partir d'un prélèvement sanguin sur carton Guthrie. Le prélèvement est fait au 3^{ème} jour de vie, le dosage au 5^{ème} jour et les patients peuvent être traités aux alentours du 10^{ème} jour de vie, parfois avant. Depuis la mise en place du dépistage néonatal, plus de 1600 patients ont été diagnostiqués et pris en charge. Environ 50 nouveaux cas sont dépistés et pris en charge chaque année en France.

Après le dépistage, la confirmation diagnostique se fait dans des centres spécialisés dans le traitement de la phénylcétonurie, dont la liste est consultable sur Orphanet (www.orpha.net). Elle comprend un contrôle du taux de phénylalanine et une étude systématique du BH4, de sa voie de synthèse et de sa voie de recyclage. Cette étude se fait sur un prélèvement de sang et d'urines sur carton Guthrie.

Dès que le diagnostic est confirmé, la prise en charge thérapeutique est mise en oeuvre en fonction du type de PCU. La distinction entre les groupes typiques et atypiques est importante car ces patients n'auront pas la même tolérance en phénylalanine dans leur régime et n'auront pas le même niveau de réponse à des doses pharmacologiques de BH4.

Diagnostic différentiel

Autres causes d'hyperphénylalaninémie (hors phénylcétonurie et déficits des biopéptides)

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement devant un dépistage néonatal positif, c'est-à-dire un taux de Phé ≥ 3 mg/dL. Il y a un certain nombre d'hyperphénylalaninémies secondaires² qu'il faut identifier :

Avec hypertyrosinémie

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++);
- augmentation de la prise alimentaire de protéine;
- maladie hépatique (incluant la galactosémie et la tyrosinémie).

Sans hypertyrosinémie

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

Déficits de synthèse ou de recyclage des biopéptides

Dans 2 % des cas, le déficit enzymatique ne concerne pas l'enzyme mais la synthèse ou le recyclage de son cofacteur, le BH4³. Ce diagnostic différentiel est important car certains de ces déficits entraînent un déficit en neurotransmetteurs et nécessitent un traitement particulier (dopamine, 5-OH-tryptophane, BH4).

Traitement

Le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine. Il est prescrit pour environ 10 ans afin de garder la concentration de phénylalanine sanguine entre 2 et 5 mg/100 mL. Le régime est ensuite progressivement élargi car après 10 ans, la tolérance neurologique aux taux élevés de Phé plasmatiques est bien meilleure. Il est recommandé en France de maintenir les taux ≤ 15 mg/100 mL jusqu'à 18 ans et $\leq 20-22$ mg/100 mL au-delà (*figure 2*)⁴. Un consensus français de prise en charge des phénylcétonuries a été publié, après une discussion générale entre les différents prescripteurs car il n'existe pas de consensus international.

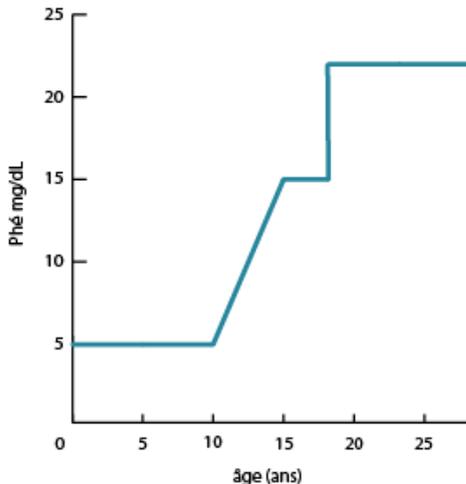


Figure 2. Recommandations françaises sur les concentrations plasmatiques minimum et maximum de Phé à respecter en fonction de l'âge

Le taux de Phé doit rester entre 2 et 5 mg jusqu'à 10 -11 ans (rentrée au collège), puis le régime sera progressivement élargi : < 15 mg jusqu'à la fin de la scolarité puis $\leq 20 - 22$ mg/dl au-delà en fonction de la tolérance individuelle aux taux plus élevés de Phé.

Source : Abadie *et al.* Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. Arch Ped. 2005; 12: 594-601.

Principes du régime pauvre en phénylalanine

Le régime remplace une quantité calculée de protéines naturelles par un substitut de protéines sans phénylalanine. Ce substitut comporte également des glucides, des lipides et des micronutriments (vitamines, oligoéléments). Initialement le nouveau-né est soumis à un régime exclusivement à base de substitut et les protéines naturelles, sous forme de lait (contenant de la phénylalanine) sont réintroduites progressivement en fonction des concentrations de Phé plasmatique. Après la diversification, des aliments riches en protéines sont interdits, d'autres à teneur protéique modérée sont autorisés en quantité mesurée ; certains aliments sans protéines (sucres, beurre, huiles) sont autorisés sans limitation (dans la limite d'apports caloriques adaptés). Pendant la première période de prise en charge (avant 10 ans), l'apport de Phé est calculé en "parts de Phé" de 20 mg. Chaque aliment est donné en quantité connue afin de déterminer la quantité de Phé qu'il apporte à l'enfant. À titre d'exemples, certains aliments et leurs équivalents en Phé sont présentés dans le *tableau 1*, cela permet de comprendre que la viande est un aliment interdit, car il ne faut que 2,06 g de viande pour apporter 20 mg de Phé, alors qu'il faut 222 g de pomme pour en apporter la même quantité.

Tableau n°1 : Teneur en acides aminés (AA) et en phénylalanine (Phé) de différents aliments et quantité d'aliment pour une portion contenant 20 mg de Phé.

Aliment	AA totaux (%)	Phé (mg/ 100g)	1 portion en g = 20 mg de Phé
Interdits			
Viande	4%	970 mg	2,06 g
Riz	4,90%	390 mg	5,12 g
Lait	4,90%	170 mg	11 g
A peser			
Choux	3,30%	140 mg	14,3 g
Haricots verts	3%	73 mg	28 g
Carottes	3,10%	31 mg	64 g
Pomme	3,50%	9 mg	222 g
Sans restriction			
Beurre	0,00%	0 mg	
Sucre	0,00%	0 mg	

La tolérance en phénylalanine (quantité de Phé par jour) est relativement constante avec l'âge pour atteindre un même objectif de Phé plasmatique. Cette tolérance va augmenter avec l'élargissement du régime après l'âge de 10 ans.

Prise en charge en fonction du type de phénylcétonurie

- PCU typique et atypique: mise sous régime et contrôles hebdomadaires de Phé.
- Hyperphénylalaninémie modérée: régime normal puis contrôlé en protéines par la suite; pas de substitut de protéines sans phénylalanine; contrôles de Phé mensuels.

Sensibilité au BH4

Muntau *et al.* ont publié en 2002¹⁵ une étude où ils montraient qu'un grand nombre de patients ayant une PCU (avec d'authentiques déficits en PAH et non des déficits de synthèse ou de recyclage du BH4) avaient une sensibilité au BH4. En maintenant le même régime (donc le même apport en phénylalanine), l'adjonction de BH4 permettait une baisse de la phénylalanine plasmatique de 30 à 70 % selon les cas. La sensibilité au BH4 se détermine par une baisse de la Phé plasmatique de 30 % par rapport à la concentration initiale de Phé, après une charge de 20 mg/kg de BH4. Ce test peut être fait en période néonatale et permet également de dépister simultanément les exceptionnels déficits de synthèse ou de recyclage du BH4. Il existe différentes possibilités de réponse au BH4 : absence de réponse, réponse partielle, réponse totale (normalisation de la Phé avec le BH4) et réponse totale et rapide (≤ 4 heures) dans le cas d'un déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS). La sensibilité au BH4 est d'autant plus importante que la forme de la PCU est peu grave et peut s'expliquer par plusieurs mécanismes¹⁶:

- augmentation de la stabilité de la PAH sous fortes doses de BH4;

- diminution de la sensibilité de la protéine à certaines activités enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, etc.) ;
- activité “*chaperone-like*” du cofacteur pour certaines mutations de la PAH localisées sur la zone de dimérisation de la protéine, favorisant la formation de dimères et de tétramères et augmentant la stabilité de la protéine;
- augmentation de l’activité en présence de cofacteur.

Cette nouvelle notion pourrait faire évoluer la prise en charge de ce groupe de patients, car ils pourraient avoir un traitement médicamenteux moins lourd et moins contraignant que le régime sans Phé. Ce traitement médicamenteux par BH4 pourrait également améliorer l’observance thérapeutique (en particulier chez l’enfant et l’adolescent) lorsque la rigueur du régime devient difficile à accepter. Il est possible que le BH4 puisse être utilisé pour les grossesses chez les femmes PCU sensibles au BH4 mais il n’existe pas de données sur l’innocuité du BH4 à dose pharmacologique pendant la grossesse.

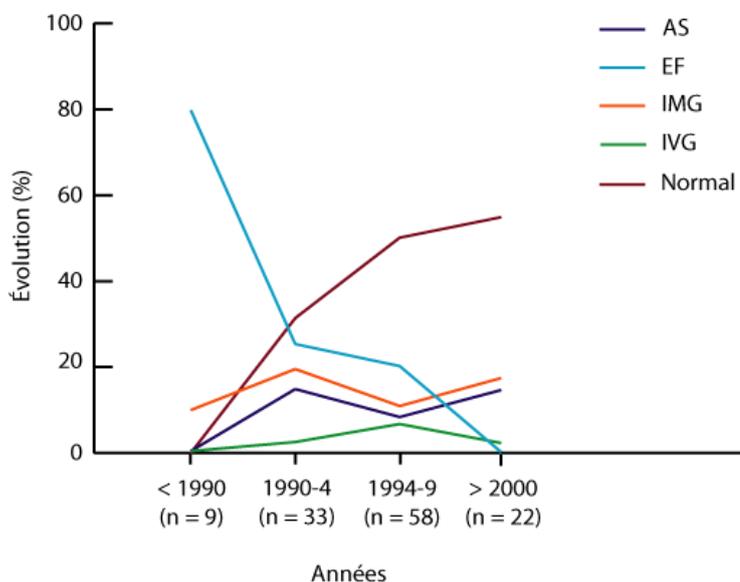


Figure 3. Évolution des grossesses chez les femmes ayant une PCU en France depuis l’instauration du dépistage néonatal systématique

AS: avortement spontané; IVG: interruption volontaire de grossesse, IMG: interruption médicale de grossesse; EF: embryofetopathie; Normal: enfant normal. On observe avec le temps une diminution du pourcentage d’embryofetopathie et une augmentation concomitante du nombre d’enfants normaux qui représentent 54 % des grossesses ayant abouti après 2000.

Source : Feillet F *et al.* Maternal phenylketonuria: the French survey. Eur J Pediatr. 2004; 163: 540-6.

Grossesses chez les femmes ayant une PCU

Des embryofetopathies hyperphénylalaninémiques chez des femmes ayant une PCU non traitées pendant leurs grossesses ont été observées 17 alors qu’un contrôle des taux de Phé maternel pendant la grossesse permet d’obtenir des enfants tout à fait normaux. Cette embryofetopathie se traduit chez le nouveau-né par des malformations osseuses, cardiaques et oculaires congénitales, une microcéphalie, une hypotrophie et une arriération mentale. Elle

est directement liée à la toxicité de la Phé quand ses taux sont trop élevés chez la mère. En France, la fréquence de cette embryofœtopathie diminue avec le temps (figure 3). Cela est dû au suivi plus prolongé de ces jeunes filles et à l'amélioration de la qualité de l'information concernant le risque d'embryofœtopathie en cas de grossesse sans contrôle métabolique¹⁸. En France, plus de 80 % des femmes atteintes de PCU suivent un régime préconceptionnel alors que ce taux est nettement plus bas dans la cohorte américaine de la MPKUCS (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) où sur l'ensemble de leur cohorte seulement 25,8 % des femmes ont commencé un régime avant leur grossesse¹⁹.

Les jeunes filles doivent donc être suivies plus attentivement et ne doivent jamais être perdues de vue, même et surtout à l'âge adulte. Lors du relâchement du régime, il est conseillé de poursuivre un substitut de protéines sans phénylalanine. En effet, lors d'une éventuelle grossesse ultérieure, il faudra reprendre le régime strict afin d'éviter l'embryofœtopathie. La reprise de ce régime sera d'autant plus facile que la jeune fille n'aura pas perdu l'habitude de prendre le mélange d'acides aminés.

Pronostic

Le devenir normal à l'âge adulte que l'on promet, à juste titre, aux familles lors du dépistage dépend de ces paramètres; il est le reflet de la précocité de la prise en charge et de la qualité du suivi diététique (qui est d'autant plus difficile que la PCU est sévère). Les formes modérées (Phé \leq 10 mg/dL) ont un pronostic excellent. Les tests psychométriques et neurocognitifs à l'âge adulte sont mieux corrélés aux taux de la période initiale qu'aux taux actuels de phénylalanine²⁰. Des anomalies de la substance blanche ont été mises en évidence chez certains adultes ayant complètement libéralisé leur régime avec des concentrations de Phé élevées: > 25 mg/dL. Ces anomalies sont réversibles après une reprise du régime et leur signification clinique n'est pas connue. Elles ne surviennent que chez certains patients, cette variation individuelle pourrait être due aux différences de transport de la Phé par la barrière hématoencéphalique ou de consommation intracérébrale de Phé qui pourraient être variables en fonction des patients²¹.

Les recommandations d'un régime contrôlé en protéines (voire le maintien d'un substitut) sont souhaitables en particulier pour les PCU typiques qui auraient une Phé > 20-22 mg/100 mL et qui ont des signes d'irritabilité, des tremblements et/ou des déficits d'attention qui leur font préférer rester à des concentrations plus basses. De plus, des taux élevés de Phé à l'âge adulte peuvent se traduire par une efficacité moindre de la mémoire et par des troubles légers du comportement (distraction, agressivité, etc.). Les patients concernés (et/ou leur entourage) apprennent à se connaître et savent à quels taux ces troubles apparaissent. La prise en charge des patients adultes doit être individuelle et tenir compte des avantages de la libéralisation du régime et des éventuels inconvénients sur le comportement. Le niveau optimal d'équilibre de la Phé plasmatique sera alors déterminé en tenant compte de ces paramètres.

Le suivi à long terme (annuel pour les femmes, tous les 3 ans pour les hommes) est très important car on ne connaît pas aujourd'hui le devenir après la quatrième décennie des patients qui auront été correctement traités dans l'enfance.

Conseil génétique et diagnostic prénatal

La phénylcétonurie étant une maladie transmise sur le mode autosomique récessif, le risque de survenue de la maladie chez un autre enfant d'un couple ayant déjà un enfant atteint est de 1

sur 4. Il faut proposer une consultation de génétique aux couples s'interrogeant sur leur avenir reproductif et sur la dimension familiale de la phénylcétonurie. Ils peuvent discuter avec un professionnel des risques de survenue de la maladie chez d'autres enfants et des différentes options qui s'offrent à eux.

Le gène étant connu, le diagnostic prénatal par biologie moléculaire est possible. Le diagnostic préimplantatoire a été réalisé²². Cela n'a pas été fait en France, car c'est une pathologie traitable, ce qui fait tout l'intérêt de son dépistage néonatal. De plus, une fois le traitement correctement suivi pendant l'enfance et l'adolescence, les patients ont une vie normale ce qui rend éthiquement très discutable le recours à l'une ou l'autre de ces 2 techniques.

État actuel de la recherche

La recherche porte sur l'analyse du génotype des patients et des corrélations génotype/phénotype (en particulier avec la sensibilité au BH4) et sur les nouvelles possibilités thérapeutiques. Les travaux sur les acides gras essentiels ont conduit les fabricants de substituts à inclure ces acides gras dans la composition des produits les plus récents. Des études ont été publiées sur un traitement par enzymothérapie recombinante²³. Comme pour beaucoup de maladies métaboliques héréditaires, des essais de thérapie génique sont en cours avec des résultats chez la souris²⁴. Ces travaux fondamentaux sur de nouvelles voies de traitement en sont au stade de l'expérimentation animale, il n'y a pas encore d'essais publiés chez l'homme.

Références

1. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia: position of metabolic error. *J Biol Chem.* 1953 ; 169 : 292-6.
2. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemia. In: J Fernandes, JM Saudubray, G van den Berghe Eds. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and treatment.* Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag ; 2000. p. 171-84.
3. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, de Baulny H *et al.* Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev.* 2001 ; 65 : 149-58.
4. 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. Ped.* 2005 ; 12 : 594-601.
5. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Boneh A, Francis DE *et al.* How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria. *Lancet* 2002 ; 360 : 55-7.
6. Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase, 15 août 2005
<http://www.pahdb.mcgill.ca/>
7. Scriver CR, Hurtubise M, Konecki D, Phommavanh M, Prevost L, Erlandsen H *et al.* PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Hum Mutat.* 2003 ; 21 : 333-44.
8. International database of patients and mutations causing BH4-responsive HPA/PKU, 2005
<http://www.bh4.org/biopku.html>
9. Lindner M, Haas D, Mayatepek E, Zschocke J, Burgard P. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria differs between patients with the same genotype. *Mol Genet Metab.* 2001 ; 73 : 104-6.

10. Dhondt JL, Hayte JM. Repérage des hyperphénylalaninémies par déficit en tétrahydrobioptérine. *Ann Biol Clin.* 2002 ; 60 : 165-71.
11. Krause W, Halminsli M, McDonald L, Dempure P, Salvo R, Friedes SR *et al.* Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients treated with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1985 ; 75 : 40-8.
12. Avison MJ, Herschkowitz N, Novotny EJ, Petroff OAC, Rothman DL, Colombo JP *et al.* Proton NMR observation of phenylalanine and an aromatic metabolite in the rabbit brain *in vivo*. *Pediatr Res.* 1990 ; 27 : 566-70.
13. Elsliger MA, Thierault GR, Gauthier D. In vitro localization of the protein synthesis defect associated with experimental phenylketonuria. *Neurochem Res* 1989 ; 14 :81-4.
14. Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy HL. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 ; 55 : 795-814.
15. Muntau AC, Röschinger W, Habbich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP *et al.* Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *New Eng J Med.* 2002 ; 347 : 2122-32.
16. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004 ; 82 : 101-11.
17. Guttler F, Lou H, Andresen J, Kok K, Mikkelsen I, Nielsen KB *et al.* Cognitive development in offspring of untreated and preconceptionally treated maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1990 ; 13 : 665-71
18. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier de Baulny H, Vidailhet M *et al.* Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur. J. Pediatr.* 2004 ; 163 : 540-6.
19. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, Trefz F *et al.* The maternal phenylketonuria international study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003;112:1523-1529.
20. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Vranken M. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002 ; 40 : 7-15.
21. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch R, Ullrich K *et al.* Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria, *Ann Neurol.* 2001 ; 50 : 463-7.
22. Verlinsky Y, Retchitsky S, Verlinsky O, Strom C, Kuliev A. Preimplantation testing for phenylketonuria. *Fertil Steril.* 2001 ; 76 : 346-9.
23. Sarkissian CN, Shao Z, Blain FR, 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 USA.* 1999 ; 96 : 2339-44.
24. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinobe A, Kojima K *et al.* Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioural recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther.* 2004 ; 11 : 1081-6.

Presse Med. 2006 ;35 :502-8