

Faut-il poursuivre le régime à l'âge adulte dans la phénylcétonurie ?

Dr Sybil CHARRIERE

Hospices Civils de Lyon – Faculté de médecine Lyon Est
Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Lyon

Journées Francophones de Nutrition
Bruxelles – vendredi 12 décembre 2014

• **Déclaration d'intérêts de Mme Sybil CHARRIERE**.....

➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non / Oui *

Société(s) :

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non / Oui *

Société(s) :

* Effacer l'option inadéquate

Aucun lien d'intérêt en rapport avec cette présentation



Rappels sur la phénylcétonurie

Définition

Physiopathologie

Prise en charge actuelle

La phénylcétonurie

- Rare mais la plus fréquente des maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés
- 1/16000 – \approx 60 nouveaux cas/ans en France
- Dépistage
 - Fin années 60
 - Généralisée en France en 1972 – Guthrie
- Autosomique récessive

Remplir les 7 cercles

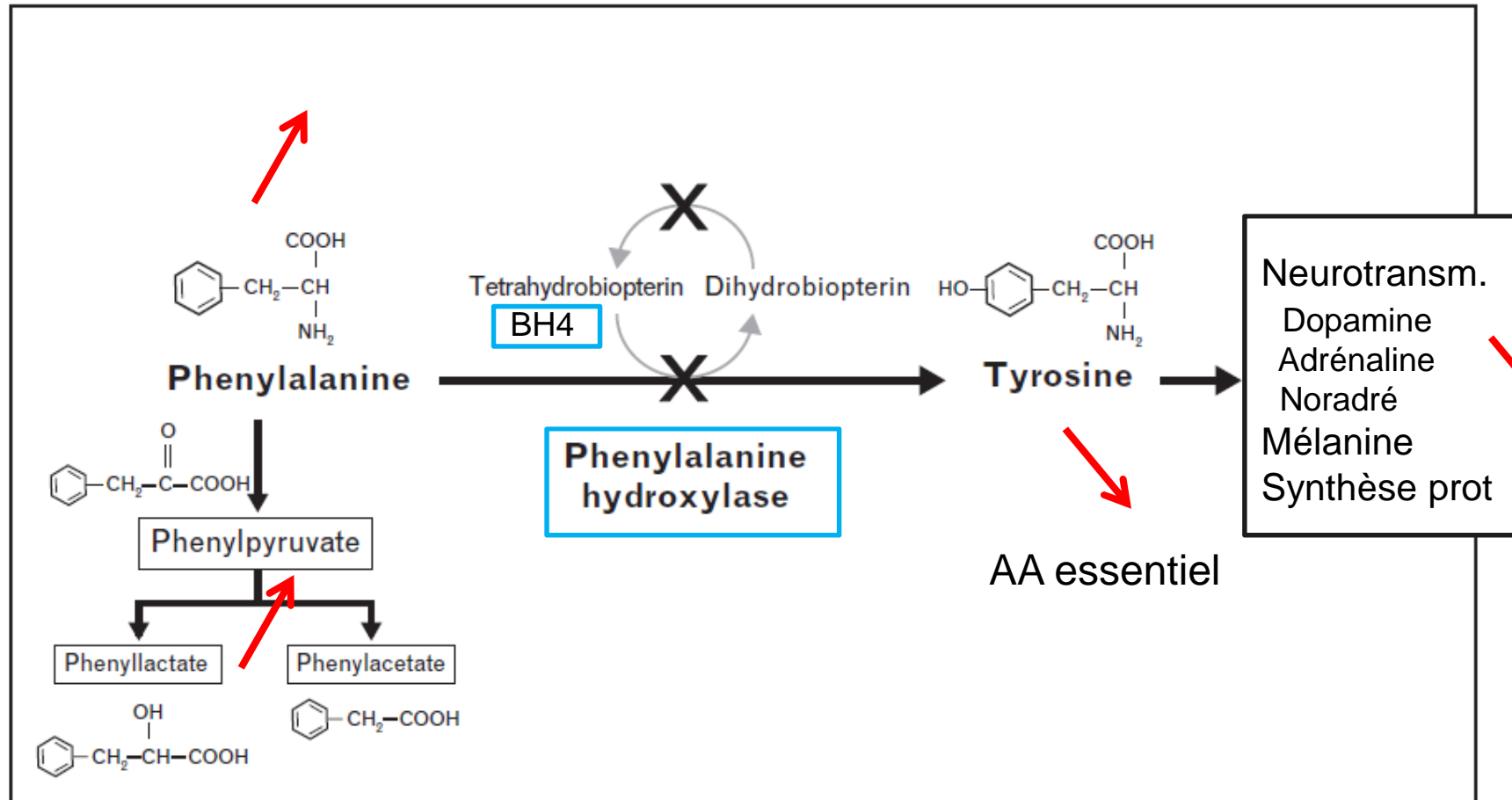
N° de l'analyse

1 2 3 4

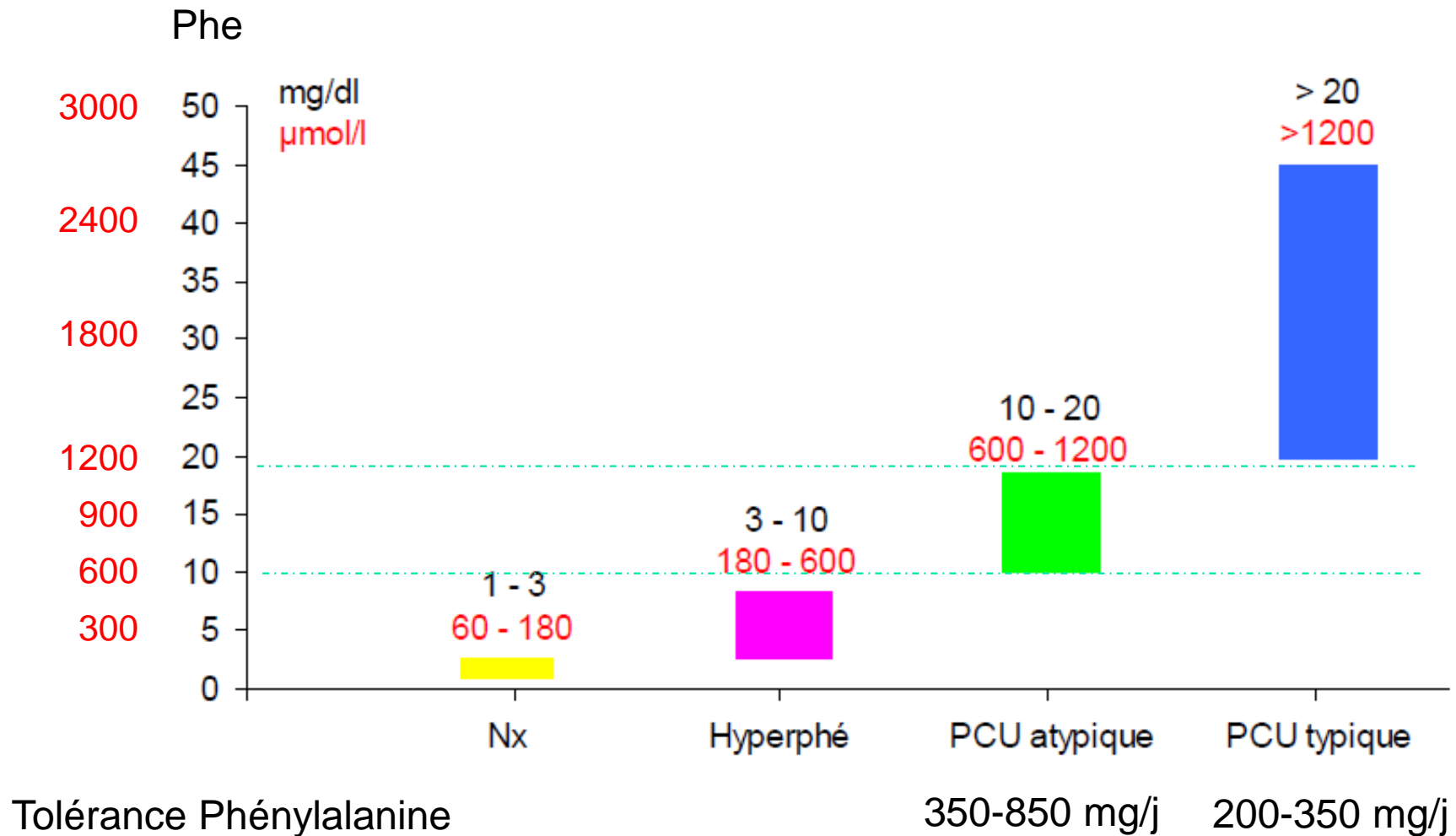
NOM : Prénom : Sexe : M F Date (SA) : Prénoms (M) : Transféré ? oui non

Lieu d'accouchement et Code : N° d'accouchement : Médicin à contacter si nécessaire : Ville :

Physiopathologie



Formes de gravité variable



Principes de la prise en charge diététique

- Régime hypoprotidique strict
 - Période néonatale
 - Eviction aliments riches en protéines (VPO, laitages et céréales)
- Apports contrôlés très faibles de Phe en fonction de la tolérance individuelle
 - Petites quantités de lait normal
 - Fruits et légumes en quantité contrôlée (1 part = 20 mg Phe)
- Mélange d'acides aminés sans Phe + Vitamines + minéraux
- Aliments hypoprotidiques sans Phe = Apports caloriques
 - Lait sans phényl
 - féculents, farine, lait, gâteaux ...

Objectifs thérapeutiques

	<2 years	2-6 years	7-9 years	10-12 years	13-15 years	>16 years
Australia	100-350	100-350	100-350			
Austria	40-240	40-240	40-240			
Croatia	130-240	130-360	130-360			
Denmark	120-300 (<4 years)	120-400 (4-8 years)	120-600 (8-10 years)			
France	120-300	120-300	120-300			
Germany	40-240	40-240	40-240			
Hungary	120-360	120-360	120-480			
Italy	120-360	120-360	120-360			
Japan	120-240	120-360	180-360			
Netherlands	120-360	120-360	120-360			
Poland	120-360	120-360	120-360			
Portugal	120-360	120-360	120-360			
Spain	<360	<360	<480			
Switzerland	100-300	100-400	100-400			
Turkey	60-240	60-240	60-240			
UK	120-360	120-360	120-480			
USA	120-360	120-360	120-360			

Objectifs
consensuels
jusqu'à 10 ans

*Some phenylketonuria centres accept a concentration of less than 700 µmol/L.

Table: Target blood phenylalanine concentrations (µmol/L) as recommended for treatment of phenylketonuria in different countries, by age group

Reco HAS 2010

USA
Régime strict à vie

La grossesse chez la femme PCU

- Reprise d'un régime hypoprotidique strict
- Objectifs pédiatriques < 300-360 $\mu\text{mol/l}$
- Période préconceptionnel

- Embryofœtopathie phénylcétonurique gravissime
 - Retard intellectuel majeur
 - Microcéphalie
 - Epilepsie
 - Malformations cardiaques

Poursuite du régime à l'âge adulte

Questions posées ?

- Existe-t-il des complications chez les adultes dépistés et traités dans l'enfance dont les taux ne sont plus contrôlés à l'âge adulte ?
- Arguments biologiques / Physiopathologiques ?
- Peut-on définir un seuil optimal des taux de Phe chez un adulte ?
- Quel régime pour quel taux ?
- Faisabilité, Implication en pratique courante

Difficultés pour répondre

- Peu de données sur les adultes PCU
- Premiers patients dépistés années 70 ont 40-45 ans
 - Régime arrêté tôt / taux moins bien contrôlés que les recommandations actuelles
- Les mieux traités dans l'enfance ont entre 20 et 30 ans
- Difficile de faire la part entre :
 - Toxicité pédiatrique de la Phé liée au mauvais équilibre pédiatrique
 - Taux élevés à l'âge adulte
- Peu de cohorte d'adultes
 - Absence de suivi des adultes – Abandon du régime



Devenir des adultes PCU

Cognitif

Psycho-social

Qualité de vie

Neurologique

Osseux

Nutritionnel

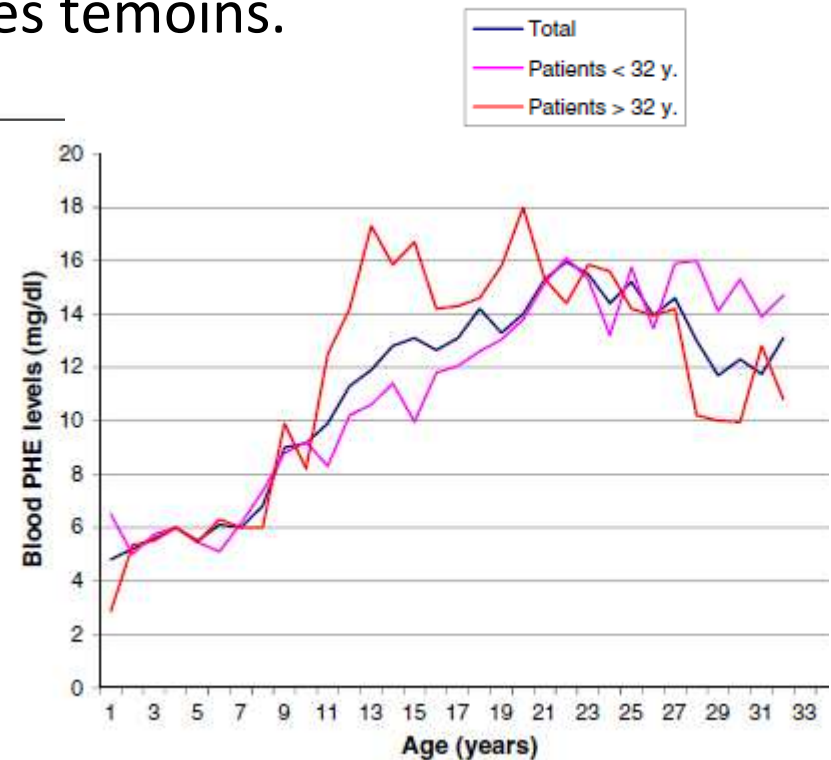
Fonctions cognitives

- QI patients PCU adultes dans les valeurs normales (100 ± 15) mais significativement plus bas que les témoins.

Scale	T0		p ²
	PKU < 32 years (N = 28)	Control < 32 years (N = 16)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Verbal (WAIS III)	91.5 ± 16.5	103.3 ± 17.0	*
Performance (WAIS III)	92.2 ± 15.9	103.4 ± 13.2	*
Full scale (WAIS III)	93.6 ± 18.6	108.4 ± 16.6	*
Sec (ZVT)	66.3 ± 14.1	72.5 ± 15.1	n.s.
N - M (d2)	105.3 ± 13.9	106.4 ± 9.8	n.s.
Scale	T1		p ²
	PKU > 32 years (N = 29)	Control > 32 years (N = 30)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Verbal (WAIS III)	85.7 ± 21.5	97.7 ± 15.2	*
Performance (WAIS III)	84.8 ± 19.8	100.4 ± 16.7	**
Full scale (WAIS III)	86.1 ± 20.8	100.7 ± 16.1	**
Sec (ZVT)	115.7 ± 78.8	79.3 ± 21.6	**
N - M (d2)	98.7 ± 13.5	105.6 ± 10.5	**

T0 first examination; T1 second examination.

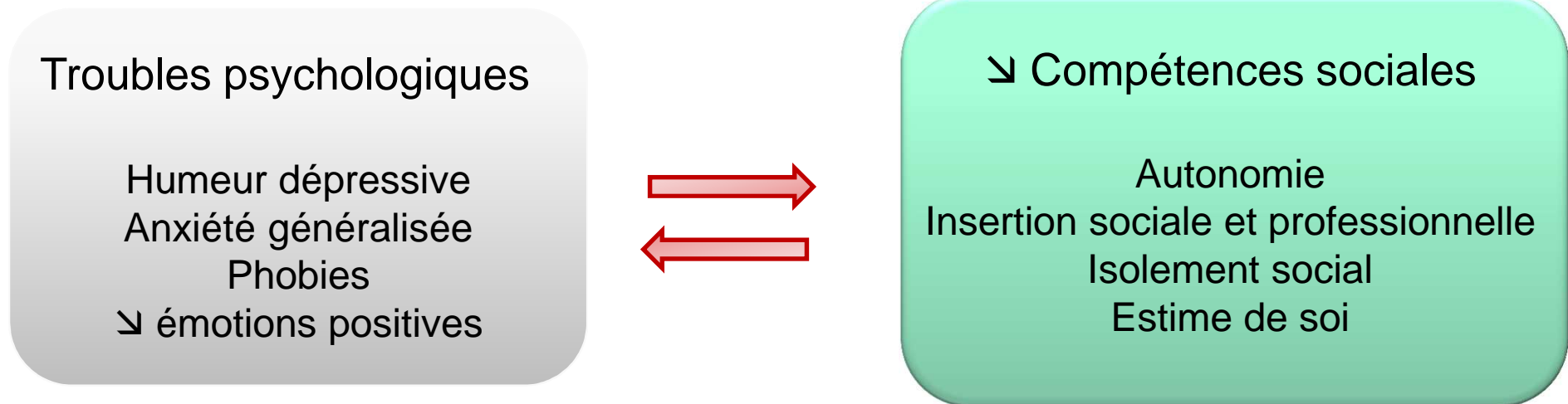
² t-Test; n.s. not significant, *p < 0.05, **p < 0.01.



Troubles cognitifs

- QI normal mais inférieurs aux contrôles
- Déficits cognitifs
 - Troubles des fonctions exécutives
 - Troubles de l'attention
 - Diminution de la mémoire et de la fluence verbale
- Difficile part entre équilibre pédiatrique / taux adultes
- Troubles moins fréquents chez adultes sous régime vs non traité
 - Taux de phényl ++ > 1000 -1200 $\mu\text{mol/l}$.

Troubles psycho-sociaux



Corrélation entre sévérité des symptômes et contrôle métabolique précoce
Amélioration des symptômes avec l'équilibre métabolique

Bone et al. Psychosomatics 2012; 53:517–523

Brumm et al. Molecular Genetics and Metabolism 2010; 99:S59–S63

Gentile et al. Molecular Genetics and Metabolism 2010; 99:S64–S67

Influence des taux de phénylalanine sur les troubles neuro-cognitifs : 1 essai RCT

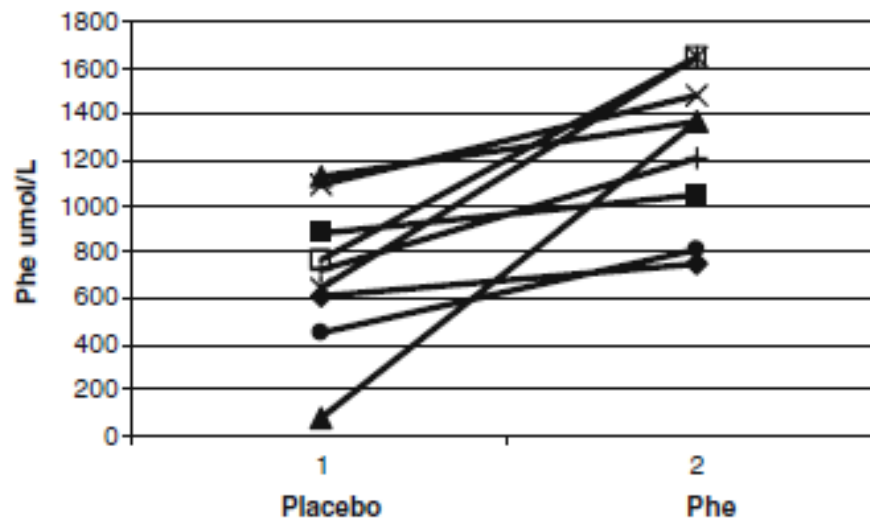


Fig. 1 Mean Phe levels per patient

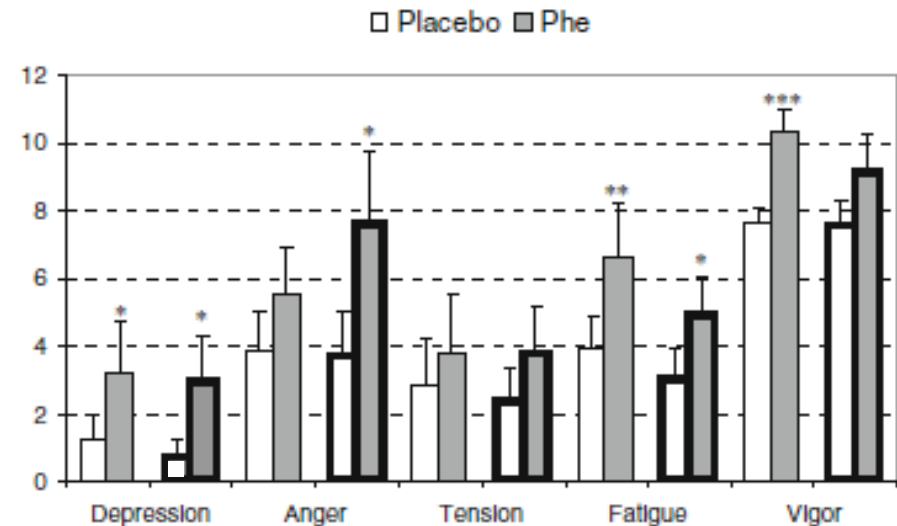


Fig. 2 Mean \pm SE of POMSr scale scores as function of treatment, mood type and observer. Patient self report (—), Significant other report (■): *** $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.05$, * $p < 0.10$

Etude sur 9 patients

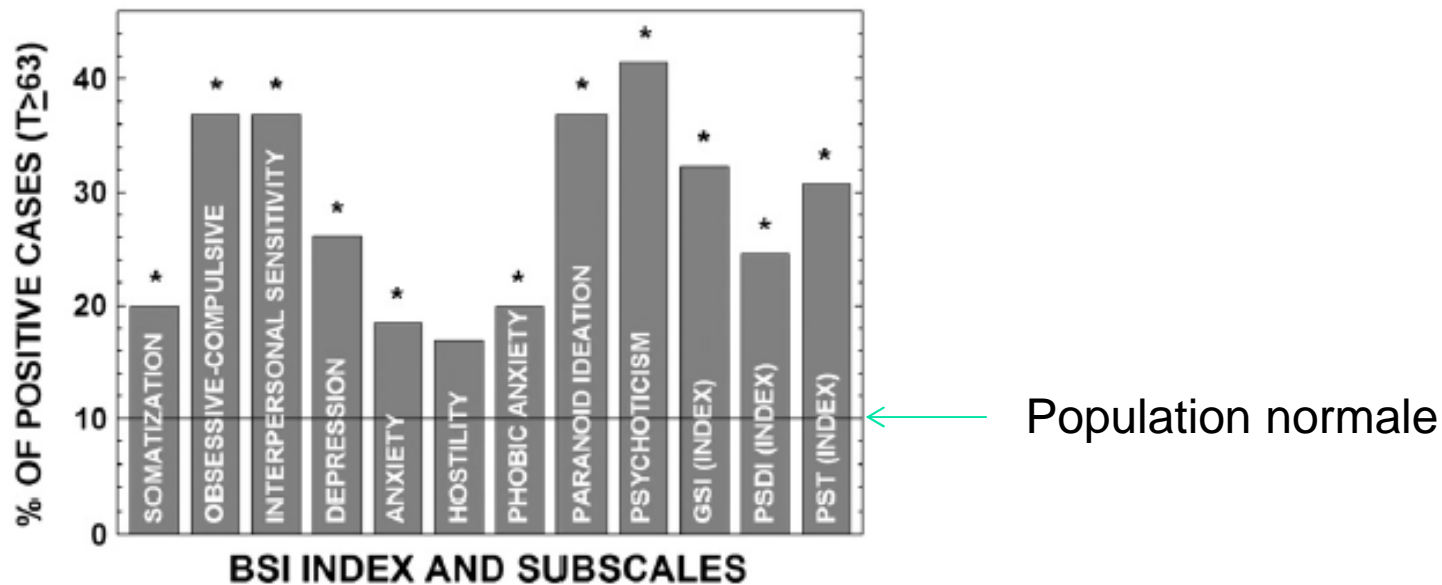
Avant étude Phe moyen 649 $\mu\text{mol/l}$ (346-978)

2 périodes de 4 sem : placebo ou phenyl

1,259 $\mu\text{mol/L}$ (± 332) vs 709 $\mu\text{mol/L}$ (± 322)

Troubles psychiatriques / comportementaux

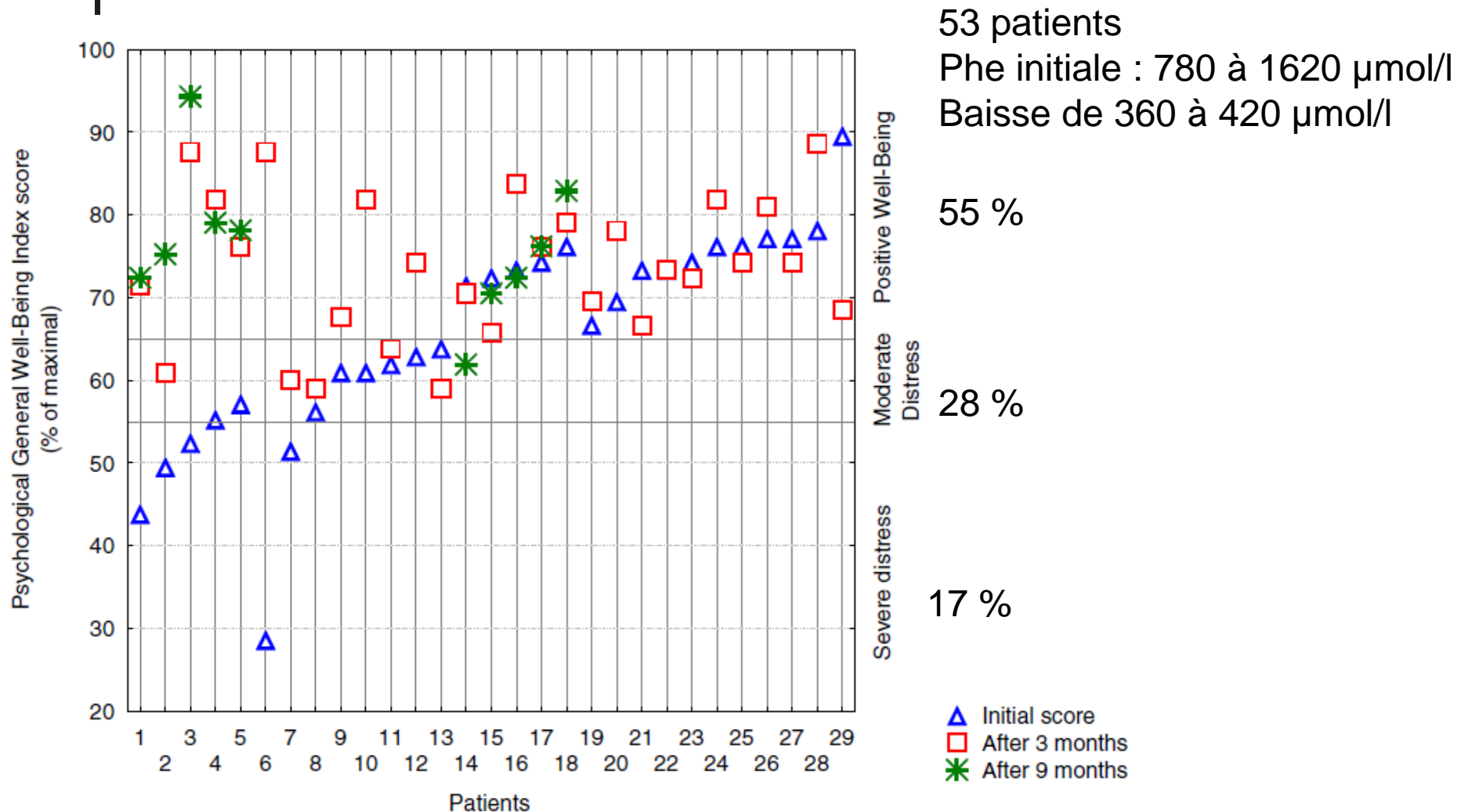
- 64 sujets PCU adultes
- Phe moyen 804 $\mu\text{mol/l}$ (24-1716)
- 26 ans en moyenne (17-48 ans)
- Corrélation entre symptômes et taux de phénylalanine adulte



Qualité de vie

- Sujets sous régime strict continu : pas différente des témoins
 - Simon E. Health and Quality of Life Outcomes 2008;6:25
 - Bosch AM. J Inherit Metab Dis 2007; 30:29-34.
- Sujets qui ne sont plus sous régime : perception très variable
 - Amélioration avec la reprise du régime
 - Gassio R. Acta Paediatr 2003; 92:1474-8.
 - Bik-Multanowski. J Inherit Metab Dis 2008; 31:S415–S418

Qualité de vie après reprise du régime



Troubles neurologiques

- Majorité des patients adultes sans régime avec taux de phényl élevés : pas de tb neurologiques
- Troubles neurologiques mineurs : fréquents
 - Tremblements
 - ROT vifs
 - Troubles de la coordination motrice
- Troubles neurologiques sévères : rares

Troubles neurologiques sévères

Patients	Leukoencephalopathy	Brisk reflexes	Spastic paraparesis	Tremor	Psychiatric signs	Epilepsy	Dystonia	Ataxia	Parkinsonism
Villasana et al.	+	+	+	+	-	+	-	-	-
	+	-	-	+	+	-	-	-	-
McCombe et al.	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Wood et al.	NA	+	+	+	+	+	-	-	-
Thompson et al.	5/6	+	+	-	+	-	-	-	-
		+	-	+	+	+	-	-	-
		+	+	-	-	-	-	+	-
		+	+	-	-	-	-	+	-
		+	+	+	-	-	+	-	-
Evans et al.	+	+	-	+	-	-	-	-	+
Patient 1	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Patient 2	+	+	-	-	+	-	-	+	-
Patient 3	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Patient 4	+	-	-	+	+	-	-	-	+

Daelman et al. Revue neurologique 2014; 170:280–287

Troubles neurologiques sévères

Table 1 - Literature data: PKU patients diagnosed during infancy and our patients 1 to 4.

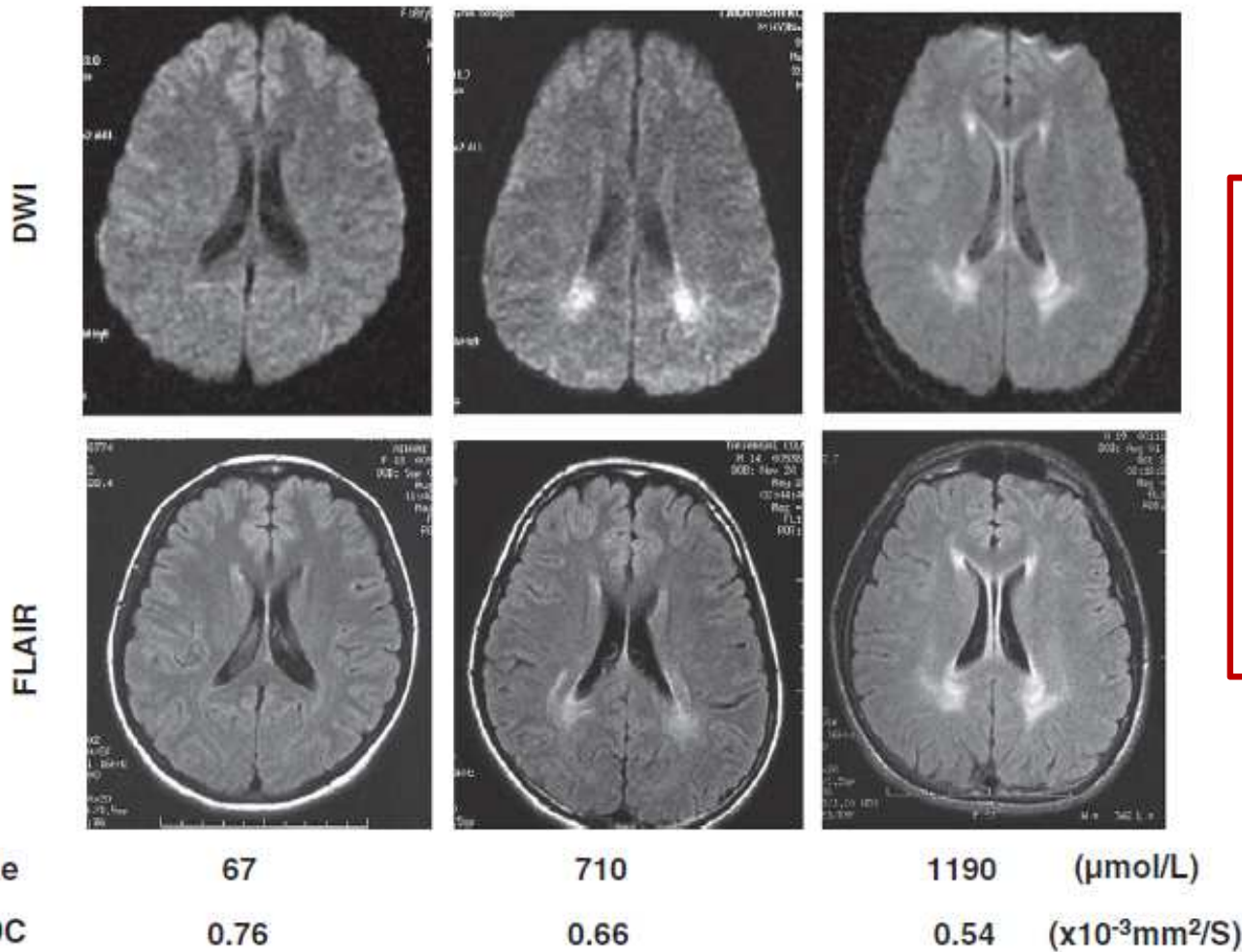
Patients	Sex	Phe levels on diet during infancy (μmol/L)	Age at diet onset (m)	Age at diet arrest (y)	Age at onset of neurological worsening (y)	Phe at neurological deterioration (μmol/L)	Improvement with reintroduction of the diet	IQ
Villasana et al.	M	NA	36	12	28	1660	+	Mental retardation
	M	NA	Neonat	6	18	1640	+	81
McCombe et al.	M	893-1200	0.5	18	19	1900	+	88
Wood et al.	M	120-480	10	14	15	1600	+	59
Thompson et al.	M	NA	1.75	16	20	1334	+	Mental retardation
	M	60-1100	1.5	18	16	NA	No diet	64
	M	180-1600	0.25	19	19	NA	No diet	61
	M	NA	36	7	25	1386	-	95
	F	330-1400	15	7	20	1533	+	45
	F	180-1000	18	7	15	NA	+	45
Evans et al.	F	180-360	24	13	33	590	NA	NA
Patient 1	M	790-1520	1	30	30	1200	+	Mental retardation
Patient 2	F	NA	1.5	4.5	16	2000	+	53
Patient 3	F	NA	42	7	40	NA	+	Mental retardation
Patient 4	F	NA	1	5	26	1380	+	NA

1200-2000

Troubles neurologiques

- Majorité des patients adultes sans régime avec taux de phényl élevés : pas de tb neurologiques
- Troubles neurologiques mineurs : fréquents
- Troubles neurologiques sévères : rares
 - Relation avec équilibre pédiatrique ++
 - Taux élevés au moment symptômes
 - Amélioration avec reprise du régime
- Détérioration neurologique chez adultes dépistés et traités de manière optimale ?
 - 1 cas publié : Rubin JIMD Reports 2013 / qq cas rapportés

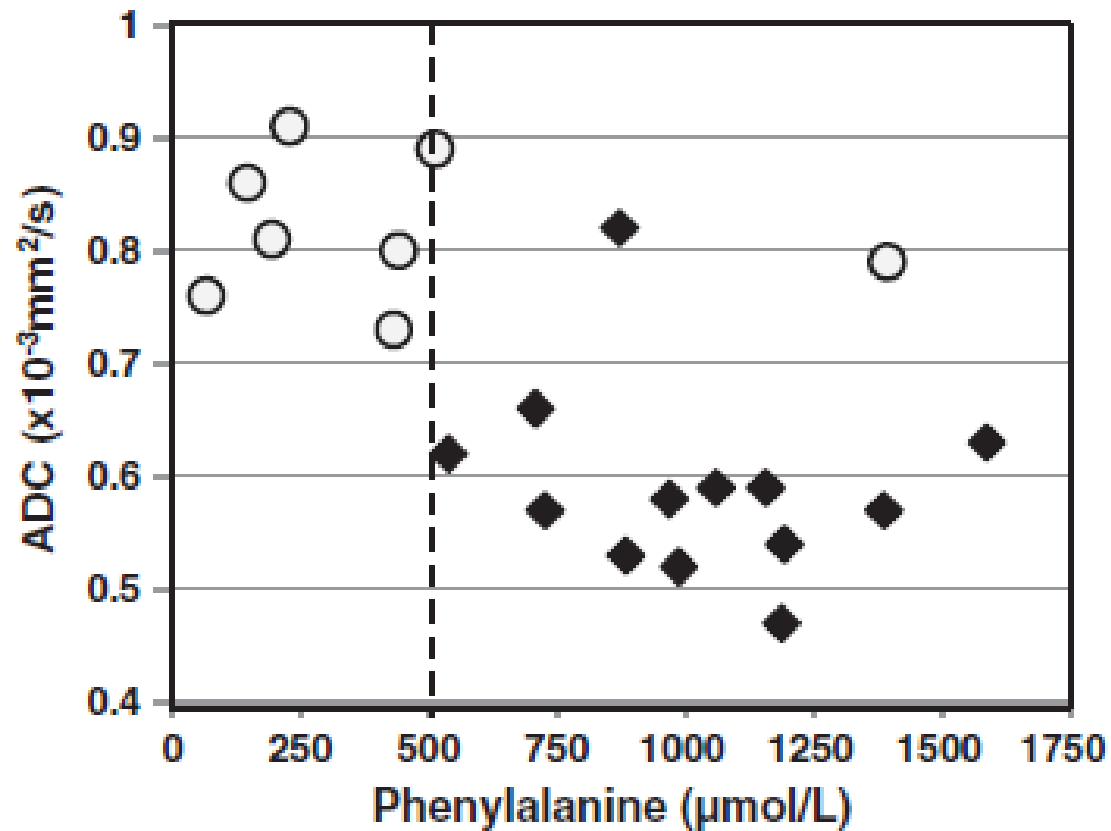
Anomalies IRM chez les patients adultes «asymptomatiques»



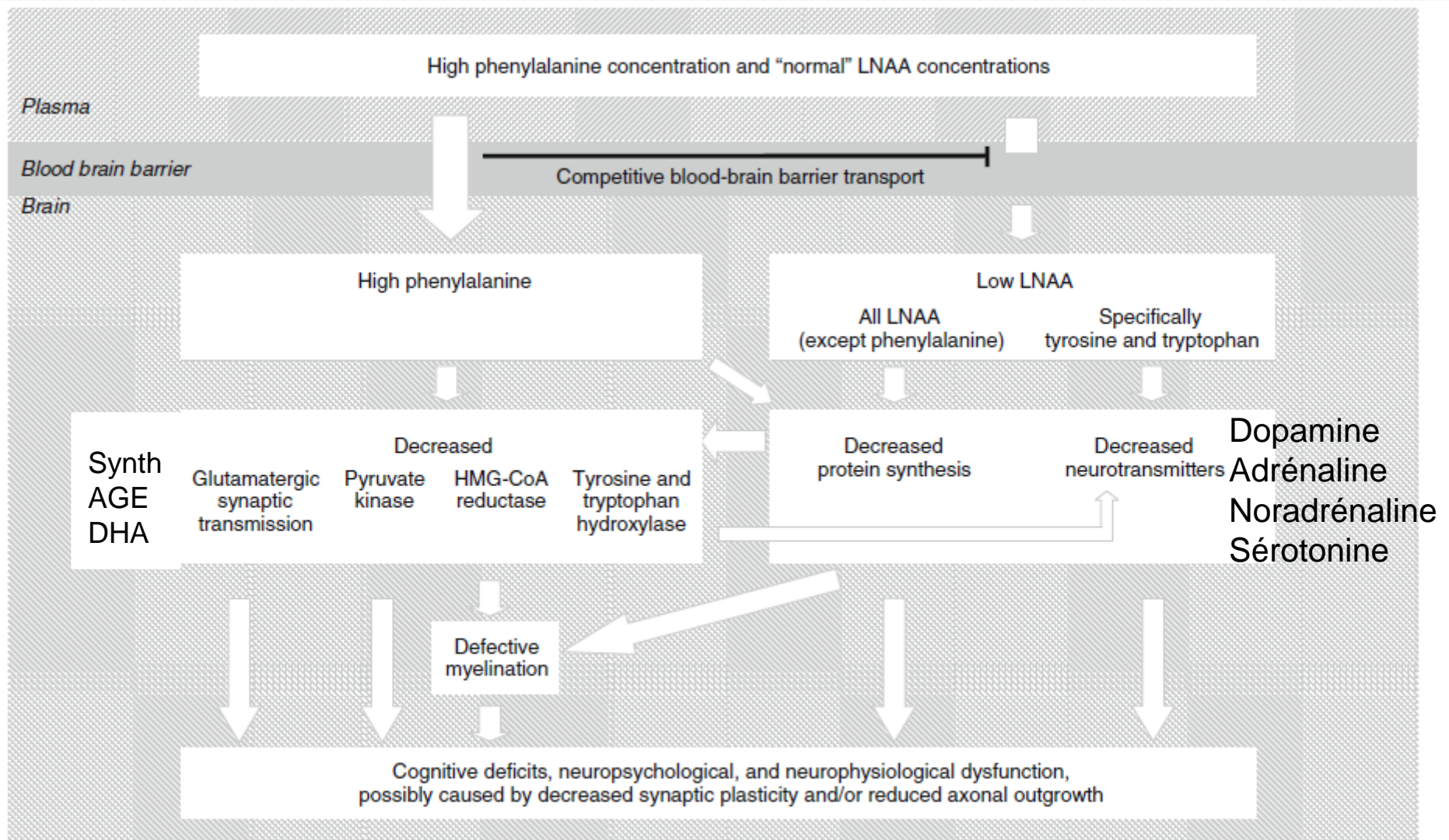
Oedème myéline
Hypomyélinisation
par ↗ turn-over de
la myéline
Réversibles

Anomalies IRM chez les patients adultes asymptomatiques

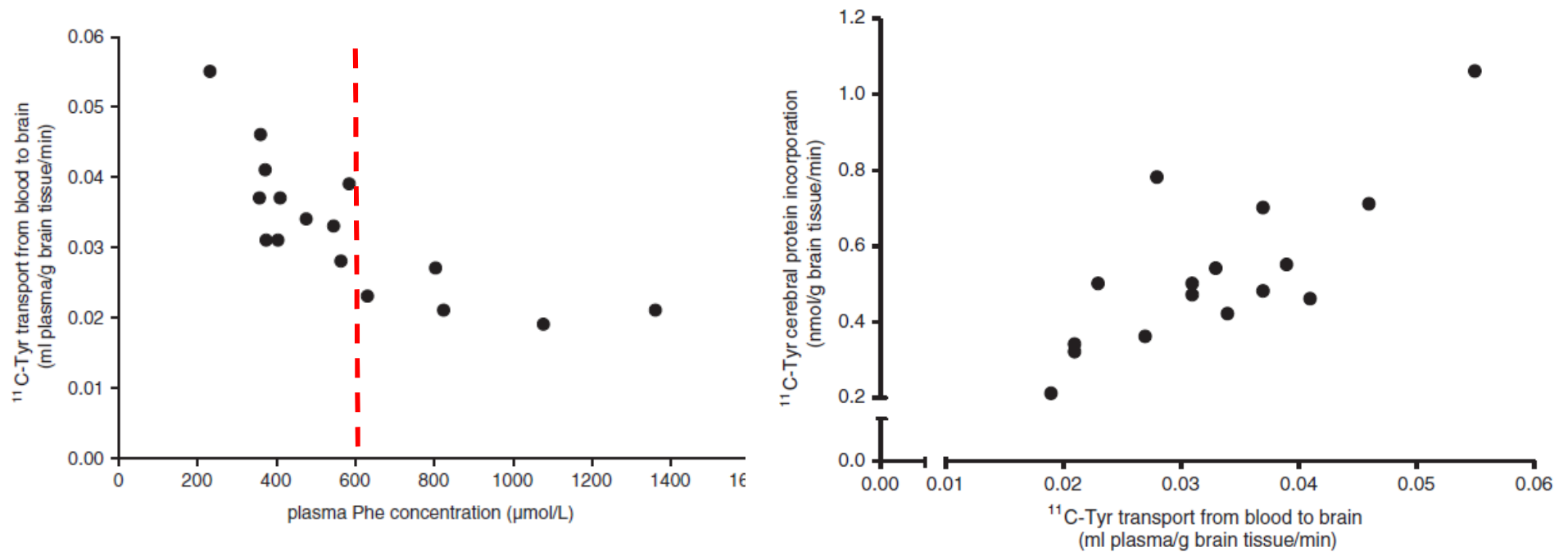
ADC : apparent diffusion coefficient



Anomalies neurologiques dans la PCU : Toxicité de la phénylalanine seule en cause ?

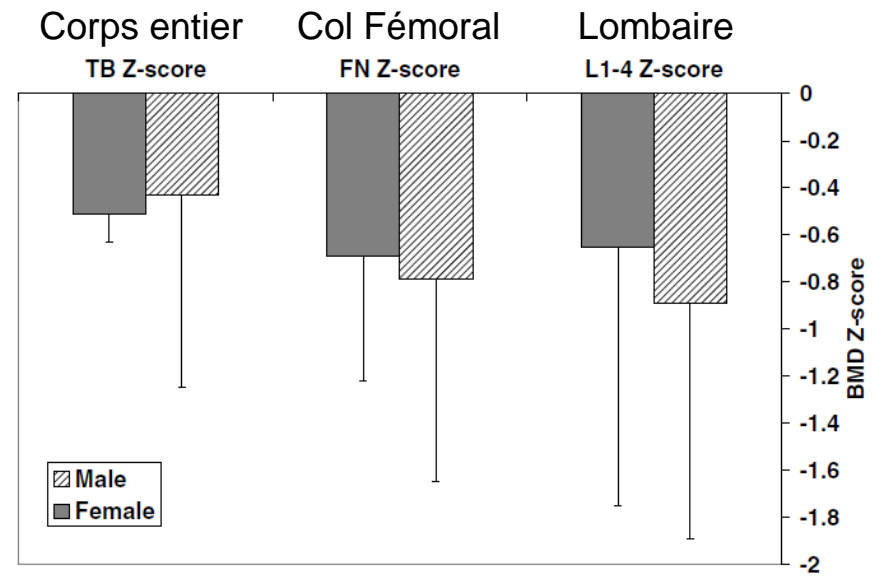
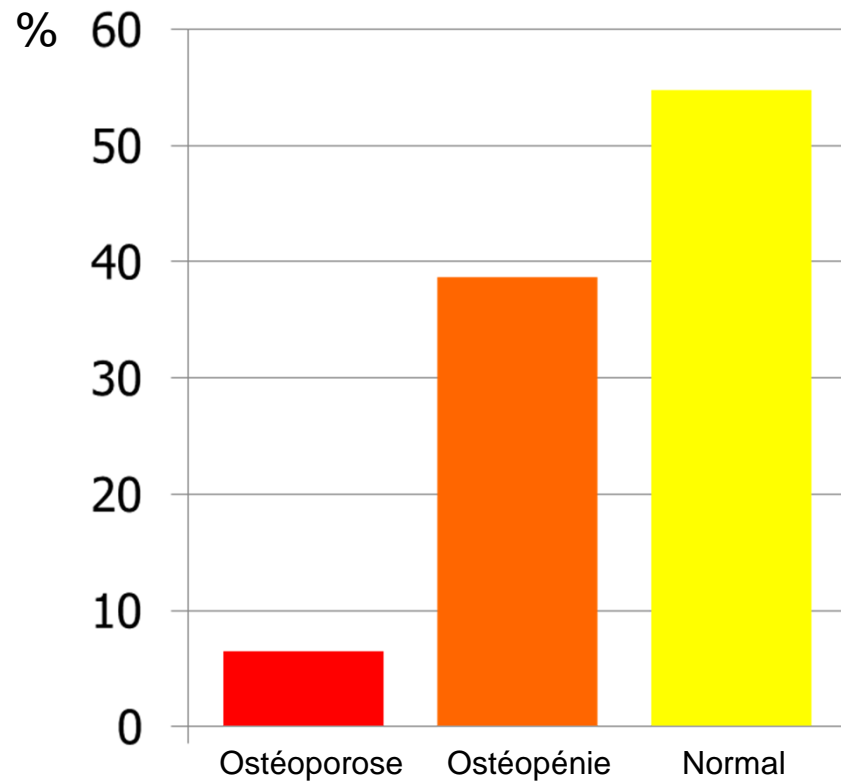


Phe, Tyr et synthèse protéique cérébrale



PCU et os

- 31 patients PCU typique - âge moyen 25 ans (19-41)



Pas de différence
entre sujets adhérent au régime ou non
Et taux phényl adulte

Ostéopénie précoce dans la PCU

DMO dans 3 groupes de patients PCU traités précocement

	Group 1 (6–10 years) (5 M/3 F)	Group 2 (11–18 years) (11 M/6 F)	Group 3 (19–42 years) (14 M/8 F)
Age (years)	8.4±1.3	13.7±2.6	29.3±6.6
Height (cm)	122.7±6.6	157.7±9.1	168.6±9.1
Height (Z-score)	-0.5±1.4	-0.1±0.4	-0.5±0.9
Weight (kg)	29.0±7.2	47.2±10.6	70.2±17.5
Weight (Z-score)	0.4±1.4	-0.5±0.4	0.3±1.3
BMI (kg/m ²)	19.1±2.7	18.9±2.1	24.4±4.2
BMI (Z-score)	0.9±1.1	-0.5±0.4	0.6±1.2
BMD (Z-score femoral neck)	-0.7±0.8	-1.3±1.5	-1.5±0.9
BMD (Z-score lumbar spine)	-0.3±0.2	0.1±0.7	-0.7±0.9
Plasma Phe (µmol/L)	185.6±110.0	600.5±387.9	746.8±280.4
IDC (µmol/L)	331.2±118.1	537.3±236.1	639.3±200.2
Plasma 25-hydroxivitamin D (nmol/L)	83.1±12.5	84.9±12.9	88.5±14.6

PCU et os

- Augmentation fréquence ostéopénie/ostéoporose
- Mais risque fracturaire incertain
- Augmentation des marqueurs de résorption osseuse
- Spécifique de la PCU ? Rôle du contrôle métabolique ?
- Secondaire à la prise en charge nutritionnelle
 - Rôle carence en calcium / vit D
 - Apports en protéines totales et ++ naturelles
 - Rôle sur la trame osseuse protéique ?
 - AG omega3 à Longue chaîne
- Activité physique



Devenir nutritionnel

Suivi d'un « régime » à l'âge adulte

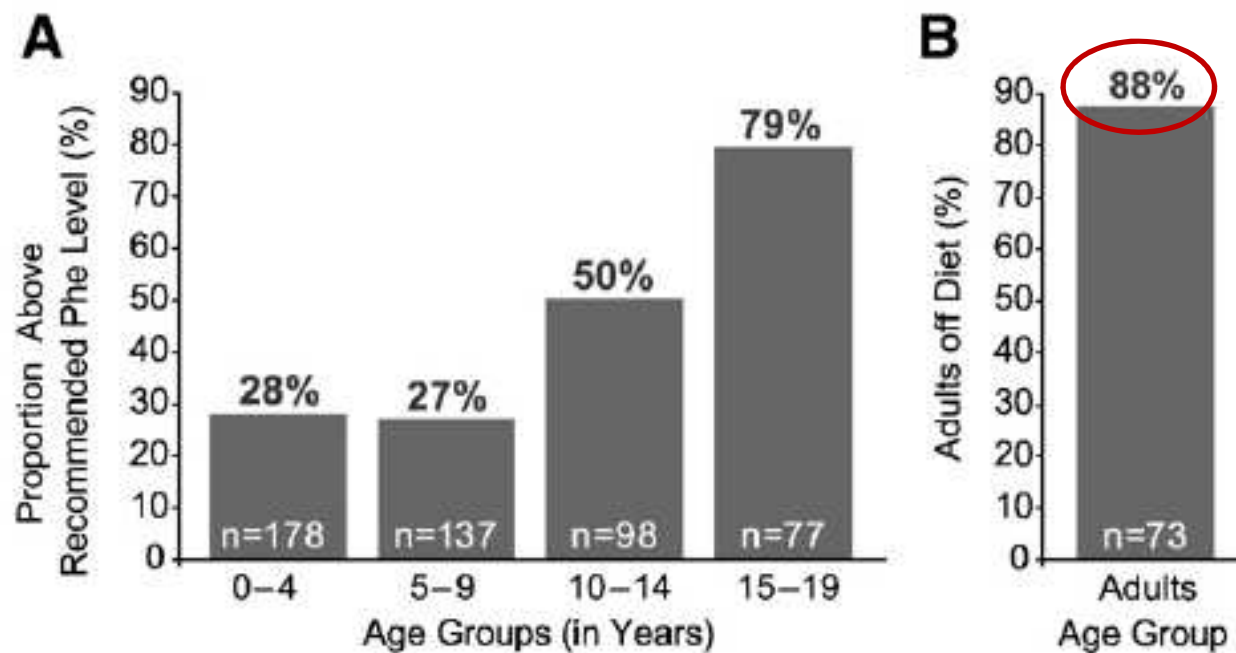
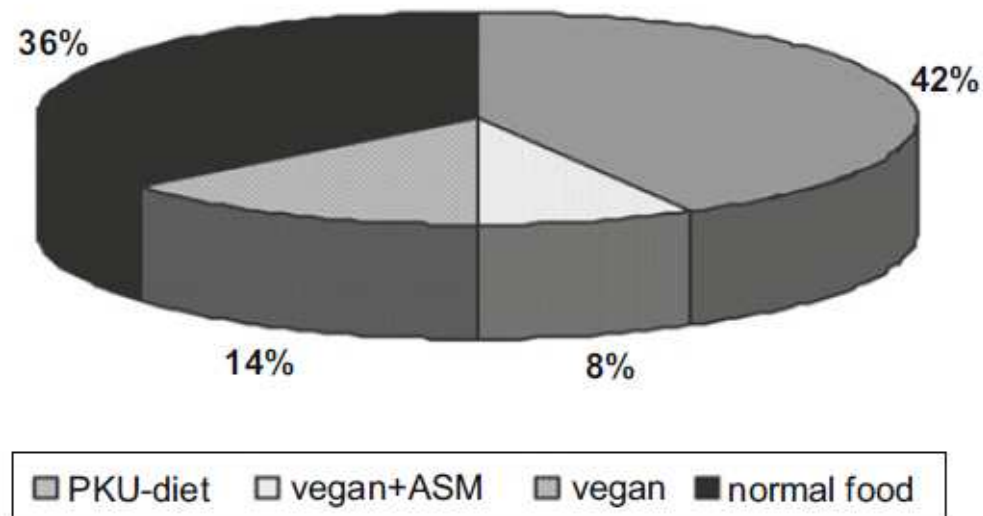


Fig. 2. Poor dietary adherence among all age groups.

Le régime à l'âge adulte

- 36 patients



Le régime à l'âge adulte

Diet	Total energy [kcal/day]	Carbohydrate [% of energy]	Fat [% of energy]	Protein [g/kg per day]
Protein-reduced with AAM	1830	61	24	1.1
Vegan with AAM	2169	57	31	0.9
Vegan without AAM	1605	57	35	0.5
Normal food	1400	56	34	0.6
DACH (2000)	> 2000	55-60	>30	1.0

DACH-recommendations (2000) according to dietary protocol (DACH ¼ German – Austrian – Swiss dietary association,

Le régime à l'âge adulte

	n=31	n=17	n=14	
	All	Diet-adherent	Non-adherent	<i>p</i> -Value ^b
Age (years)	25 ± 5.3	24.0 ± 3.8	25.7 ± 6.2	NS ^c
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 3.9	24.3 ± 3.4	25.2 ± 5.1	NS
Blood Phe (μmol/L)	968 ± 526	823 ± 41	1192 ± 762	NS
PHE intake (mg/day)	1394 ± 982	1097 ± 1063	1859 ± 624	NS
Caloric intake (kcal/day)	2052 ± 811	2496.7 ± 832	1482 ± 413	0.003
Protein intake (g/day)	72.7 ± 34.9	86.8 ± 30	45.3 ± 22.2	0.011
Fat intake (g/day)	51.4 ± 30.1	55.1 ± 34.2	52.8 ± 27.5	NS
Ca intake (mg/day)	1821 ± 1274	2594 ± 1125	541.8 ± 471.7	<0.001
Serum vitamin D (ng/ml)	28.9 ± 8.6	32.7 ± 7.3	24.8 ± 7.8	NS
Serum Ca (mg/dl)	9.6 ± 0.51	9.7 ± 0.54	9.4 ± 0.51	NS
Serum PO ₄ (mg/dl)	3.44 ± 0.96	3.23 ± 0.94	3.51 ± 0.94	NS



Patient ne suivant plus de régime ont généralement un régime spontanément restreint en protéines

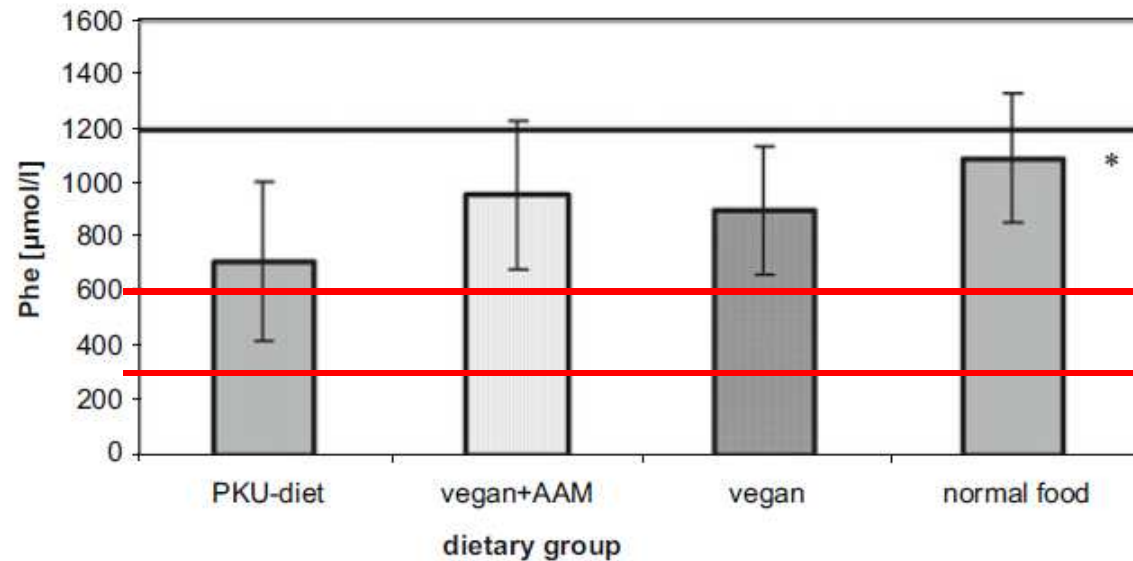
Risques carenciels

- Carences en protéines
- Vitamine D, Calcium
- Vitamine du groupe B dont B12 ++ (B6 ? Peu de données)
 - Robinson. J Pediatr 2000;136:545-7- Walter. Molecular Genetics and Metabolism 2011; 104:S52–S54
- Pas de carence en folates
- EPA et DHA
 - Moseley. J. Inherit. Metab. Dis 2002; 25:56-64
- Fer
- Zinc (48 %), Sélénium (50 %) dans une cohorte française
 - A. MacDonald. Molecular Genetics and Metabolism 2011; 104:S10–S18

Quel régime pour quel objectif ?

	No.	Phe ($\mu\text{mol/l}$)
Normal population	1676	
PKU		
Unrestricted diet	31	1200
Relaxed diet	30	1100
Strict diet	22	500

Robinson et al. J Pediatr 2000;136:545-7



Das et al. JIMD Reports Volume 13, 2014, pp 149-158

Conclusion

- Maintien du régime à l'âge adulte : OUI
- Complications rapportées chez adulte en présence de taux élevés ($> 1000 - 1200 \mu\text{mol/l}$)
- Taux optimal ?
 - $< 900-1000 \mu\text{mol/l}$ complications cliniques
 - $< 600 \mu\text{mol/l}$ sur arguments physiopathologiques sans preuve clinique
 - Consensus européen en cours de rédaction (2015)
- Modification prise en charge pédiatrique
 - Élargissement très modéré du régime à l'adolescence
 - Régime à vie avec mélange d'AA et produits hypoprotidiques

Conclusion (2)

- Difficultés pour les adultes actuels
 - Perdus de vue +++
 - Asymptomatiques
 - Grande difficulté à reprendre régime strict
- Nécessité d'un suivi médical et nutritionnel adulte
 - Régime carencé
 - Surveillance apparition complications
- Nécessité d'études prospectives chez les adultes PCU
 - PHRC national ECOPHEN