

DÉPENDANCES EN BREF Service d'alcoologie, CHUV, Lausanne

Accès rapide à une consultation de médecine des addictions

Un accès rapide à une consultation de médecine des addictions a le potentiel de diminuer les visites aux urgences pour des problèmes liés à la consommation d'alcool

Le mésusage d'alcool compte pour une part significative des admissions et réadmissions dans les services d'urgence. Offrir un accès rapide à une consultation spécialisée en médecine des addictions pourrait réduire les visites et admissions aux urgences. Une équipe canadienne de l'Ontario a développé une consultation à accès rapide pour intervention médicale alcoologique et évalué son impact et son acceptabilité. Les patients admis aux urgences et qui avaient vécu un sevrage d'alcool, qui étaient à risque pour un tel sevrage

ou pour qui la consommation d'alcool était considérée comme un problème clinique majeur, pouvaient être référés à la consultation alcoologique par l'intervenant des urgences (dans 98% des cas des médecins urgentistes).

- 411 patients ont été référés et 248 se sont présentés à la consultation (60%). Parmi ceux-ci, 194 ont accepté de faire partie de l'étude.
- En moyenne, les patients se sont présentés à la consultation alcoologique dans les 7 jours. Plus d'un tiers s'est présenté dans un délai d'un jour.
- Les visites aux urgences des patients s'étant présentés à la consultation étaient réduites de 82 % dans la période de 30 jours suivant la première consultation

alcoologique, comparativement aux 30 jours précédents.

- Comparativement aux 12 mois précédant l'implémentation de la consultation alcoologique, il y avait une réduction dans le nombre d'admissions aux urgences en lien avec la consommation d'alcool dans les 12 mois suivant l'implémentation de la consultation (32 vs 29%) et une réduction de 10 % dans le nombre total de réadmissions aux urgences en lien avec la consommation d'alcool sur une période de 30 jours (2,1 vs 1,9%).
- La satisfaction des patients était élevée.

Commentaires: Offrir un accès rapide à une consultation médicale addictologique permet de réduire les admissions aux urgences tout en offrant un accès à des soins spécialisés. Dans cette étude, une part significative des patients était d'accord de consulter un service spécialisé lorsqu'ils étaient

adressés par les médecins des urgences. Les changements observés doivent être interprétés avec précaution en raison de l'absence de groupe contrôle. Toutefois, la réduction observée sur le nombre total d'admissions en lien avec la consommation d'alcool après l'implémentation de la consultation spécialisée soutient l'hypothèse que celle-ci a eu un effet sur les admissions aux urgences.

Nicolas Bertholet, MD, MSc

(version originale anglaise et traduction française)

Référence: Corace K, Willows M, Schubert N, et al. Alcohol Medical Intervention Clinic: a rapid access addiction medicine model reduces emergency department visits. *J Addict Med* 2020;14:163-71.

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

PHÉNYLCÉTONURIE: QUELLES NOUVELLES PERSPECTIVES DE TRAITEMENT?

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Presque un siècle. L'identification de la phénylcétonurie (PCU), la plus fréquente des erreurs innées du métabolisme (EIM), date de 1934 – grâce aux travaux du médecin et biochimiste norvégien Asbjørn Fölling (1888-1973). Son traitement, par l'instauration d'un régime pauvre en phénylalanine (Phé), a été décrit en 1953 par le médecin allemand Horst Bickel (1918-2000). On n'a depuis cessé de progresser.

En France, depuis près de cinquante ans, la PCU est diagnostiquée par un dépistage néonatal systématique.¹ Sa prise en charge a longtemps consisté en l'application d'un régime pauvre en Phé, ce qui a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients. «Le pronostic de la PCU a été transformé par le dépistage néonatal et la prise en charge diététique via un

apport contrôlé en phénylalanine, rappellent les auteurs d'une synthèse qui vient d'être publiée dans *Médecine/Sciences*.² Ce traitement doit être suivi toute la vie durant, ce qui pose des problèmes de compliance importants.»

Les auteurs, qui travaillent au CHRU de Nancy, ajoutent que de nouvelles options thérapeutiques de la PCU sont actuellement en développement, en particulier par les voies de la thérapie génique. Ils font le point sur la physiopathologie et sur les différentes nouvelles modalités thérapeutiques en cours de développement. Selon eux, la phénylcétonurie est une maladie métabolique qui se prête à de multiples modalités thérapeutiques. «Sa physiopathologie est bien établie et le fait que le déficit enzymatique soit uniquement localisé au foie en fait un modèle de choix pour les thérapies génétiques (thérapie génique ou édition du génome) qui se développent actuellement, expliquent-ils.

Ces nouvelles voies thérapeutiques devraient permettre aux patients sévèrement atteints, pour lesquels maintenir un régime strict à vie est très difficile, d'éviter les effets délétères d'un mauvais contrôle métabolique.»

On sait que la perte d'activité enzymatique de la phénylalanine-4-hydroxylase (PAH) mutée est à l'origine d'une augmentation du taux de Phé plasmatique. Et l'on sait aussi qu'en fonction de sa concentration dans le sang, la Phé traverse la barrière hémato-encéphalique, entraînant une atteinte neurologique sévère (retard mental irréversible, épilepsie, microcéphalie, troubles autistiques, syndromes psychiatriques) – ainsi qu'une dépigmentation cutané-phanérienne accompagnée d'eczéma.

Les auteurs rappellent que le devenir cognitif des patients dépend essentiellement de la qualité du contrôle métabolique au cours des dix premières années de

vie. «Un relâchement ultérieur du traitement générera surtout des anomalies des fonctions exécutives et des troubles du comportement: agressivité, troubles de la concentration, pertes de mémoire», précisent-ils. Troubles de l'humeur et anxiété sont également fréquents. On sait encore que des atteintes neurologiques sévères ont été décrites chez certains patients qui n'avaient plus observé leur régime (avec des taux de Phé plasmatique parfois supérieurs à 1800 µmol/L [30 mg/dl]): perte de la marche, épilepsie et parfois perte de la vision. Ces patients peuvent néanmoins récupérer, le plus souvent totalement, après la reprise d'un suivi alimentaire strict.

Que penser des explorations neuroradiologiques en IRM qui ont révélé des atteintes de la substance blanche, en particulier dans les zones périventriculaires postérieures? «Ces atteintes sont réversibles après un retour à un contrôle métabolique strict, soulignent les auteurs de *Médecine/Sciences*. Leur signification pathologique n'est pas établie car elles ont pu être mises en évidence chez

des patients dont les taux étaient élevés mais qui, pourtant, n'avaient aucune symptomatologie neurologique.»

Plusieurs pistes thérapeutiques peuvent être envisagées. À commencer par l'inhibition du transport de la Phé au niveau digestif et cérébral. L'absorption et le passage de la Phé au niveau digestif et de la barrière hémato-encéphalique reposent sur le transporteur d'acides aminés (LAT1) commun à l'ensemble des acides aminés neutres. L'ajout d'acides aminés neutres dans l'alimentation permet une inhibition compétitive de l'absorption de Phé au niveau du tube digestif, ce qui entraîne une diminution de sa concentration sanguine. Il conduit également à une diminution du passage intracérébral de la Phé. «Utilisé dans plusieurs pays, ce traitement n'est pas disponible en France, précisent les auteurs. En raison de l'insuffisance de données cliniques, le consensus européen de 2017 ne recommande pas son utilisation dans la PCU.»³

Une autre modalité de prise en charge qui permettrait d'éviter un régime contraignant consisterait à induire la dégradation de la Phé au niveau du tube digestif. «Cette modalité thérapeutique fait l'objet de trois projets actuellement en développement, résumant les auteurs. Ils utilisent soit la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), une enzyme d'origine végétale qui dégrade

la phénylalanine en ammonium et en acide cinnamique, soit un probiotique (la bactérie *Escherichia coli* pourvue d'enzymes pouvant dégrader la Phé), soit encore des polymères capables de capter la Phé et de l'éliminer par les selles. Les deux premières approches font actuellement l'objet d'études de phase I-II, la troisième est encore en phase de recherche préclinique.»

Autre voie: la dégradation de la Phé au niveau sanguin est possible en utilisant, comme pour la voie digestive, la PAL. Une telle enzymothérapie a été développée en utilisant la pegvaliase (Palynziq), qui doit être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour. Elle a obtenu une AMM aux États-Unis en 2018 et en Europe en 2019 pour les patients âgés de plus de 16 ans. Ce médicament permet de dégrader la Phé sans générer de synthèse de tyrosine. Un suivi métabolique et nutritionnel régulier et une adaptation du régime et des apports en acides aminés en fonction de l'efficacité du traitement sont donc nécessaires. En raison des réactions immunologiques très fréquentes (et parfois sé-

vères, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie) liées à son utilisation, l'efficacité de ce médicament n'est pas constante et 35% des patients ont dû arrêter leur traitement au cours de la phase III. Une autre approche d'enzymothérapie actuellement en cours de développement consiste en l'insertion dans les érythrocytes du patient, après leur prélèvement, de la PAL. Les hématies modifiées sont ensuite réinjectées.

Reste la voie thérapeutique la plus physiologique: restaurer l'activité enzyma-

tique dégradant la Phé qui est déficiente au niveau hépatique. Le dichlorhydrate de saproptérine est une forme synthétique du cofacteur BH4 qui permet de stimuler l'activité résiduelle de la PAH et de diminuer le taux plasmatique de Phé chez les patients qui y sont sensibles. La sensibilité au BH4 exogène dépend du génotype du patient et il est admis qu'environ 30% des patients répondent à ce traitement, essentiellement ceux qui présentent une forme modérée de PCU. Ce traitement médicamenteux peut être prescrit à tout âge et chez les femmes enceintes. Il permet donc de diversifier le régime, voire de stopper la prise des substituts d'acides aminés, chez les patients pleinement répondeurs. Une autorisation de mise sur le marché (Kuvan), une forme synthétique de la BH4 naturelle, a été obtenue en 2007 aux États-Unis et en 2008 en Europe.

Ce n'est pas tout. Les auteurs concluent en soulignant que la thérapie génique et les techniques d'édition du génome (du type CRISPR-Cas-9) sont actuellement en voie de développement dans la PCU, visant à restaurer la fonction de la PAH et ainsi s'affranchir des traitements médicamenteux ou diététiques. L'inclusion dans des études de phase I-II des premiers patients est prévue en 2020.

**DE NOUVELLES
OPTIONS THÉ-
RAPEUTIQUES
DE LA PHÉNYL-
CÉTONURIE
SONT ACTUEL-
LEMENT EN
DÉVELOPPE-
MENT, EN
PARTICULIER
PAR LES VOIES
DE LA THÉRAPIE
GÉNIQUE**

- 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;65:149-58.
- 2 Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson E, et al. La phénylcétonurie. De la diététique à la thérapie génique. *Médecine/Sciences* 2020;36:725-34.
- 3 Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162.



© istockphoto/Antonio Gravante