



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude rétrospective descriptive de 91 patients phénylcétonuriques adultes
dépistés en période néonatale au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 22/04/2021 à 16 heures

au Pôle Formation

par Clarissa HUCKEBRINK

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François MAILLOT

Madame le Professeur Caroline MOREAU

Madame le Docteur Karine MENTION

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Claire DOUILLARD

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

Table des matières

I) Introduction	1
IA-Définition de la phénylcétonurie	3
IB-Epidémiologie	3
IC-Diagnostic	4
ID-Génétique	7
IE-Physiopathologie et manifestations cliniques	7
IE-1. Atteinte neurologique	7
IE-1a : Mécanismes physiopathologiques	7
IE-1b : Anomalies cliniques à l'examen neurologique	10
IE-1c : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur le développement intellectuel	11
IE-1d : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur les fonctions exécutives	13
IE-1e : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur les fonctions non exécutives	17
IE-2. Atteinte psychiatrique	18
IE-3. Insertion socio-professionnelle	19
IE-4. Atteinte neuroradiologique	20
IE-5. Atteinte cutanée	21
IF-Traitement de la PCU : hier et aujourd'hui	22
IF-1. Grands principes du traitement	22
IF-1a : Traitement diététique : « Le régime d'exclusion »	22
IF-1b : Le traitement par BH4 (tétrahydrobioptérine)	25
IF-2. Evolution des objectifs des patients nés entre 1972 et 2002	26
IF-2a : Evolution de la prise en charge pendant l'enfance et l'adolescence	26
IF-2b : Evolution de la prise en charge à l'âge adulte	28
IF-2c : Evolution de la prise en charge à l'âge adulte depuis 2018	29
IF-3. Perspectives thérapeutiques	30
IG-Importance du suivi clinique, métabolique, nutritionnel et osseux	33
IH- Cas particulier : PCU et grossesse	34
Ii -Résumé des différentes atteintes dans la PCU	36
II) Matériels et Méthodes	37
III) Résultats	50
IIIA- Constitution et suivi de la cohorte	50
IIIB- Caractéristiques de la cohorte	51
IIIC- Equilibre métabolique dans l'enfance	52
IIIC-1. Diagnostic et instauration du régime	52

IIIC-2. Durée du régime et taux cibles de PHE dans l'enfance	52
IIIC-3. Elargissement du régime	53
IIIC-4. Equilibre métabolique aux âges-clés	55
IIID- Génétique et détermination de la réponse thérapeutique	56
IIID-1. Génotype	56
IIID-2. Test au BH4	56
IIID-3. Prise en charge en pratique	57
IIIE- Régime et équilibre métabolique à l'âge adulte	58
IIIE-1. Les différents types de régime	58
IIIE-2. Equilibre métabolique à l'âge adulte	59
IIIE-3. Apport protéique selon le régime déclaré	60
IIIF- Atteinte neurocognitive et psychiatrique	61
IIIF-1. Atteinte neurologique	61
IIIF-2. Evaluation cognitive et neuropsychologique	65
IIIF-3. Atteinte psychologique et psychiatrique	68
IIIG- Milieu socio-économique	70
IIIG-1. Milieu familial	70
IIIG-2. Scolarité, vie professionnelle et familiale	71
IIIH- Statut nutritionnel et osseux	72
IIIH-1. Anémie, carences en vitamines et oligoéléments	72
IIIH-2. Statut osseux	74
IIII- Comorbidités et pathologies associées	75
IIII-1. Syndrome métabolique	75
IIII-2. Autres pathologies	76
IIIJ- Grossesses	76
IV) Discussion	78
V) Conclusion	93
Annexe	94
Références bibliographiques	106

Liste des abréviations

AA	Acides aminés
AAH	Allocation aux adultes handicapés
ARNm	Acide ribonucléique messager
BAC (PRO)	Baccalauréat (professionnel)
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CHU	Centre hospitalier universitaire
CP	Cours préparatoire
CPF	Cortex préfrontal
CSP	Catégorie socio-professionnelle
DMO	Densitométrie osseuse
EFP	Embryofœtopathie
GMP	Glycomacropéptide
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LNAAs	Large neutral amino acids (grands acides aminés neutres)
PAI	Projet d'accueil individualisé
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PAL	Phénylalanine ammonia lyase
PCU	Phénylcétonurie
PHE	Phénylalanine
PheBil	Taux de phénylalanine au moment du bilan complet
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QI	Quotient intellectuel
RQTH	Reconnaissance qualité de travailleur handicapé
SEGPA	Section d'enseignement général et professionnel adapté
SEP	Sclérose en plaques
TCA	Troubles du comportement alimentaire
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
TDA/H	Troubles de l'attention avec hyperactivité
VPOF	Viande-poisson-œuf-fromage

I) INTRODUCTION

La phénylcétonurie (PCU) est la maladie des erreurs innées du métabolisme des acides aminés la plus fréquente (1). Elle se caractérise par une élévation de la phénylalanine (PHE). La PHE en excès est toxique pour le cerveau et conduit à un tableau clinique essentiellement neurologique si la maladie n'a pas été dépistée et traitée dès la naissance.

La PCU a été décrite pour la première fois en 1934 par le biochimiste norvégien Følling qui a détecté l'acide phénylpyruvique dans les urines d'enfants explorés dans le cadre d'un handicap mental. Le terme d'« imbecillitas phenylpyruvica » initialement employé pour décrire le tableau clinique a depuis été remplacé par « phénylcétonurie » (2,3). En plus de l'atteinte neurologique, il existait une atteinte des phanères avec essentiellement une hypopigmentation de la peau et des cheveux, parfois un eczéma. En raison de sa gravité et de son caractère traitable, cette maladie fait l'objet d'un dépistage néonatal au troisième jour de vie, initié en 1963 au Massachussetts (USA) et généralisé à l'ensemble du territoire français depuis 1972. Le dépistage néonatal a transformé le pronostic de ces patients : grâce aux mesures diététiques, nutritionnelles, voire médicamenteuses, ils présentent désormais un développement neurologique et cognitif normal. Le devenir neurologique dépend en effet directement de la qualité de l'équilibre métabolique et de sa précocité dès les premiers jours de vie. Ainsi, la durée et l'objectif des taux de PHE à ne pas dépasser dans l'enfance ont été ajustés au fil des connaissances. Par la suite, certaines études observationnelles ont montré que le devenir neurocognitif et psychiatrique à l'âge adulte de ces patients dépistés en période néonatale pouvait également différer selon l'équilibre métabolique à l'adolescence ou à l'âge adulte lui-même. Cela a conduit à émettre de nouvelles

recommandations européennes en 2017 qui ont fait l'objet en France d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) paru en 2018. **La population adulte actuelle âgée de 18 à 48 ans a donc bénéficié d'une prise en charge différente concernant la durée du régime et les objectifs de PHE pendant l'enfance, ainsi que les objectifs de PHE pendant l'adolescence et à l'âge adulte.**

L'objectif du travail de cette thèse s'est articulé autour de deux volets :

1- **Description** d'une population de 91 patients phénylcétonuriques adultes dépistés en période néonatale au CHU de Lille à partir de données rétrospectives : durée et objectif du traitement, équilibre métabolique à différents âges de la vie, génotype, statut neurologique, neuropsychologique et psychiatrique, statut nutritionnel et osseux, scolarité et insertion professionnelle.

2- **Recherche de liens** statistiquement significatifs entre les paramètres de prise en charge à différents âges et les données cliniques, métaboliques, neuropsychologiques, nutritionnelles et sociales à l'âge adulte.

Ce travail exploratoire a également permis d'alimenter la réflexion pour élaborer le **design de l'étude prospective** 2020-A00437-32 déposée en 2020 et qui débutera en 2021 « Devenir à l'âge adulte des patients phénylcétonuriques dépistés en période néonatale : de 1971 à nos jours » (Docteur MENTION) : nous avons en particulier fait appel à la collaboration de l'équipe de neurocognition du Professeur DUJARDIN pour étayer la pertinence et le choix des tests neuropsychologiques à venir.

IA- Définition de la phénylcétonurie (PCU)

La PCU est une maladie autosomique récessive. Le statut d'homozygotie ou d'hétérozygotie composite de mutations pathogènes du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH) conduit à un déficit en PAH. Cette enzyme hépatique permet de transformer la PHE en tyrosine. Ainsi, le déficit entraîne une accumulation de la PHE au niveau plasmatique et cérébral et un déficit en tyrosine (*Schéma1*).

Cette accumulation de PHE et d'autres métabolites est toxique pour le cerveau, tout comme le déficit en tyrosine, puisque la tyrosine est précurseur de plusieurs neurotransmetteurs. Les conséquences du déficit enzymatique vont être à l'origine des manifestations cliniques, notamment neurologiques, contrées par la mise en place de mesures diététiques urgentes, dès la période néonatale (4,5). En effet, l'apport en protéines naturelles et donc en PHE doit être restreint à la quantité de PHE tolérée par le patient. Ce seuil de tolérance varie en fonction de la sévérité du déficit enzymatique.

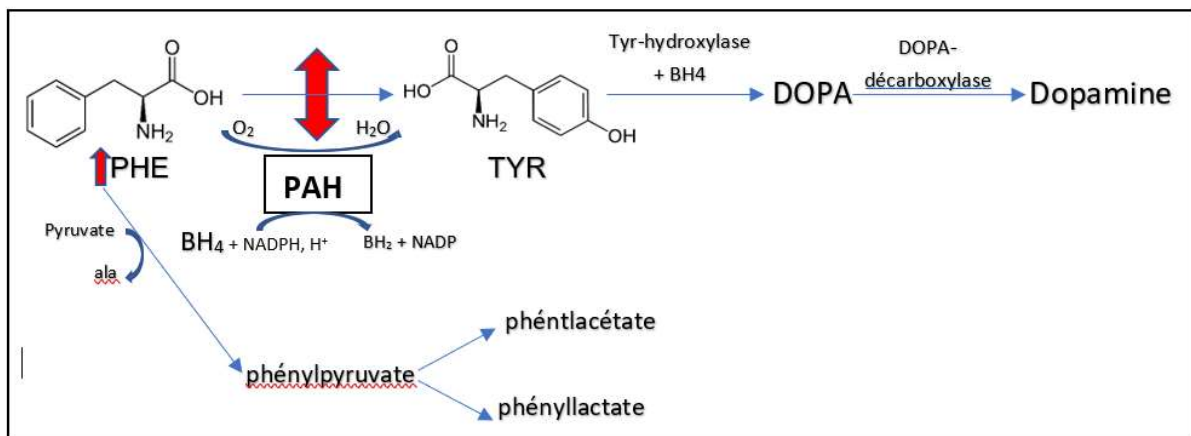


Schéma 1 : Métabolisme simplifié de la phénylalanine et de son complexe enzymatique

IB- Epidémiologie

La phénylcétonurie est une pathologie à transmission autosomique récessive avec une incidence de 1/10.000 à 1/20.000 naissances en Europe et aux Etats-Unis (6–8). En France, depuis l'instauration du dépistage en 1972, l'incidence de la PCU a été

mesurée à 1/16 468 naissances (2043 patients diagnostiquées entre 1972 et 2016). L'hétérozygotie pour une mutation pathogène dans la population en France est estimée à environ 1/65. En incluant les hyperphénylalaninémies modérées permanentes, l'incidence augmente à 1/9 895. Cette incidence varie fortement entre les pays : 1/71.000 en Finlande, 1/4000 en Irlande du Nord et en Turquie. Des différences ethniques ont également été mises en évidence aux Etats-Unis avec une moindre incidence dans les populations afro-américaines, asiatiques et hispaniques (4,6,8,9).

La grande majorité des élévations de la PHE correspondent à des PCU (défaut de l'enzyme PAH) et seulement 2% à un défaut du système BH4 (cofacteur de la PAH) (6,8,9).

IC- Diagnostic

En France, le dépistage néonatal systématique est réalisé depuis 1972 grâce au test de Guthrie à trois jours de vie. Il consiste à mesurer la concentration de PHE sur un prélèvement capillaire (sang total) déposé sur un papier buvard (« Guthrie »). La PCU est la première maladie à avoir bénéficié d'un dépistage néonatal. Depuis, ce test s'est enrichi de cinq autres maladies (9).

Les critères diagnostiques ont évolué ces dernières années et ont été simplifiés et modifiés lors du PNDS 2018. **Les nouveaux seuils permettent de distinguer selon le degré de sévérité :**

1- La phénylcétonurie (PCU) : taux de PHE > 360 μ mol/L (> 6 mg/dL)

2-L'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) : taux de PHE entre 120 μ mol/L (2 mg/dL) et 360 μ mol/L (6 mg/dL). Cette dernière forme ne requiert pas de traitement, seulement une surveillance. (4,9).

Le taux de PHE augmentant au prorata de la sévérité du déficit enzymatique, il existe un continuum allant des formes modérées aux formes sévères. D'ailleurs, l'ancienne classification diagnostique différenciait les formes modérées de PCU, qualifiées d'atypiques, à celles plus sévères, qualifiées de classiques. Le diagnostic de l'ensemble des patients adultes actuels nés entre 1972 et 2002 a donc été déterminé selon les critères suivants :

- La PCU était nommée « classique » lorsque le taux de PHE était $> 1200 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL).
- La PCU était nommée « atypique » pour un taux de PHE entre 600 et 1200 $\mu\text{mol/L}$ (10 et 20 mg/dL).
- Le diagnostic « d'hyperphénylalaninémie » était retenu pour une valeur $< 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL). Ces patients ne relevaient donc pas de la même prise en charge.

En pratique, la démarche actuelle pour établir le diagnostic de PCU s'organise dès réception du résultat du test de Guthrie réalisé à J3 de vie :

- Le test est anormal avec une PHE $> 180 \mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) mais $< 360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) : Le patient est reçu en consultation de métabolisme pédiatrique pour contrôler ce test dans les 24 à 48 heures.
- Le test est $> 360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) : Le patient est hospitalisé en urgence entre J8 et J10 de vie pour réaliser un deuxième contrôle. Si la valeur est confirmée à $> 360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL), alors un test de réponse au BH4 est réalisé à 20 mg/kg/j pendant 48 heures. Il permettra de dépister un déficit de synthèse du BH4 ou un déficit en PAH sensible au BH4. Les résultats orienteront vers la possibilité d'un traitement par BH4.

Notons que le test au BH4 est réalisé de manière standardisée sur le territoire depuis la parution du premier PNDS en 2010 (10).

- Dans les deux cas (test > 180 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) et > 360 $\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL)), l'enquête étiologique est lancée :

1- **Dosage des ptérides urinaires** (déficit en tétrahydrobioptérine (BH4)) et une **mesure de l'activité de la dihydroptéridine réductase** (déficit en DHPR) pour écarter une anomalie du métabolisme du BH4, cofacteur de la PAH.

2- **Un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés plasmatiques** pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémies (insuffisance hépatique liée à une autre maladie métabolique ou non, causes iatrogènes, hyperphénylalaninémie transitoire du prématuré).

3- **Diagnostic moléculaire du gène de la PAH** (obtention du résultat dans un délai de 3 mois) : corrélation entre le génotype et la sensibilité au BH4 pouvant orienter vers la possibilité de traitement.

4- Analyse moléculaire du gène DNAJC12 (molécule chaperonne qui stabilise la PAH) si l'enquête étiologique et le profil métabolique ne sont pas en faveur d'une PCU et qu'une autre cause d'élévation de la PHE n'a pas été mise en évidence.

Parfois, en fonction du contexte biologique et génotypique, ce n'est que l'évolution dans le temps qui permettra de trancher entre le diagnostic de PCU ou d'hyperphénylalaninémie modérée permanente. Une hyperphénylalaninémie transitoire est également possible en début de vie en raison de certaines fluctuations physiologiques et le diagnostic final peut parfois être porté un peu plus tard, au cours des deux premières années de vie.

ID- Génétique

Le gène de la PAH se situe sur le chromosome 12 dans la région q22-24, comportant 13 exons et 12 introns. A ce jour, 1040 variants du gène de la PAH ont été identifiés, dont plus de 950 sont associés à un défaut enzymatique et dont la plupart sont des mutations faux-sens (1,4,6,9). La majorité des patients atteints sont hétérozygote composites. Vingt-neuf de ces mutations prédominent en Europe. Les mutations mineures sont plus fréquentes autour du bassin méditerranéen.

Ces mutations sont à l'origine de protéines mal repliées et/ou ayant perdu leur fonction catalytique. L'activité enzymatique résiduelle est variable selon la mutation. Une activité résiduelle importante augmente la probabilité d'une réponse au traitement par le cofacteur BH4 (9,11).

IE- Physiopathologie et manifestations cliniques

IE-1. Atteinte neurologique

IE-1a : Mécanismes physiopathologiques

Les manifestations neurologiques sont la conséquence de la toxicité neurologique de l'hyperphénylalaninémie par au moins deux mécanismes non exclusifs : la toxicité cérébrale directe de l'excès de PHE participant à une hypomyélinisation, et le déficit intracérébral en acides aminés essentiels conduisant à des anomalies des neurotransmetteurs. Ces atteintes sont initialement réversibles, mais deviennent irréversibles en l'absence de contrôle métabolique.

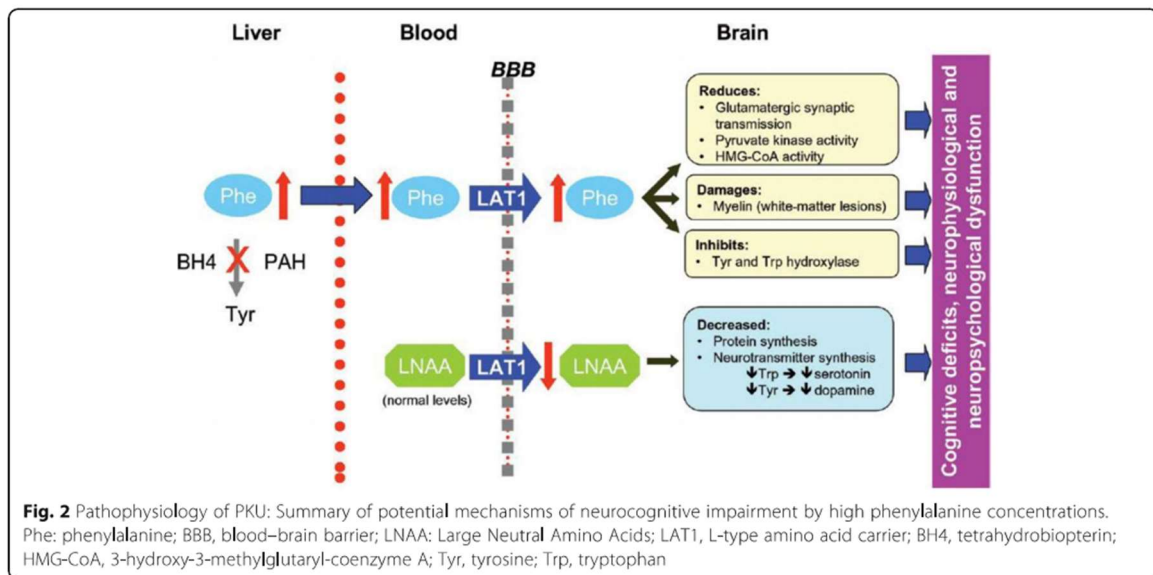


Schéma 2 (van Wegberg, 2017(9)) : Physiopathologie de l'atteinte neurocognitive par l'hyperphénylalaninémie

Au niveau de la barrière hématoencéphalique, les grands acides aminés neutres (LNAAs), dont la PHE, empruntent le même récepteur « LAT1 » pour atteindre le cerveau. Ainsi, il existe un mécanisme compétitif entre d'une part la PHE présente en quantité plus importante et avec une affinité élevée pour le récepteur, et d'autre part les autres LNAAs (tyrosine, tryptophane, thréonine, méthionine, valine, isoleucine, leucine, histidine). Le transport intracérébral de ces derniers est donc réduit (9,12).

Hyperphénylalaninémie intracérébrale (Schéma2) :

L'accumulation intracérébrale de la PHE et de ses métabolites toxiques (phényllactate, phénylacétate, phénylpyruvate) est moins rapide mais plus durable que celle dans le sang. Elle est donc un reflet indirect de la concentration plasmatique (4,13–17).

Cette hyperphénylalaninémie intracérébrale a des effets toxiques directs sur la synthèse protéique, en diminuant de la prolifération axonale et dendritique et la formation de synapses. Elle entraîne une démyélinisation qui rend la transmission

interneuronale moins efficaces (18–21). Les régions particulièrement sensibles sont celles myélinisées pendant l'enfance, période de vulnérabilité neurologique à l'hyperphénylalaninémie. Les troubles neurologiques s'installent chronologiquement en fonction du neurodéveloppement. Par exemple, l'équilibre métabolique des premières semaines de vie est déterminant pour le développement des voies visuelles, tandis que les fonctions exécutives achèvent leur maturation beaucoup plus tardivement (19). De plus, il a été démontré que la myélinisation se poursuit tout au long de la vie pour renforcer les connexions neuronales (22). Ce sera un des arguments pour justifier le maintien d'un équilibre métabolique maîtrisé à l'âge adulte. Par ailleurs, la PHE en excès exerce un effet inhibiteur direct sur la synthèse de neurotransmetteurs et de protéines pour la myélinisation, en inhibant les enzymes impliquées (HMG-CoA réductase, pyruvate kinase) (9).

Déficit intracérébral en acides aminés neutres (Schéma2) :

Le déficit en LNAA entraîne une baisse de la synthèse des neurotransmetteurs dopamine (par carence en tyrosine) et sérotonine (par carence en tryptophane).

L'hypothèse du lobe frontal reprend cette notion de déficit dopaminergique pour expliquer l'atteinte des fonctions exécutives fréquemment décrite chez les patients phénylcétonuriques dépistés et même traités. En effet, le cortex préfrontal, responsable en grande partie des fonctions cognitives supérieures, est une région de forte consommation en dopamine et de sensibilité accrue aux variations de concentration (5,23).

Autres mécanismes :

Des cas de développement neurocognitif normal malgré un équilibre métabolique médiocre ont été décrits, ainsi que des patients déficitaires malgré un équilibre correct. Ceci suggère une vulnérabilité individuelle variable à pouvant être expliquée par une perméabilité et une vitesse de transport différentes au niveau de la barrière hémato-encéphalique (24,25).

Le rôle des fluctuations de la phénylalaninémie a également été évoqué, notamment pendant l'enfance quand elles ont un impact sur l'intégrité structurelle de la substance blanche (9,26,27).

D'autres mécanismes physiopathologiques ont été décrits, dont l'activité de la monoamine-oxydase B qui dégrade le métabolite neurotoxique phénylthylamine, et le polymorphisme du gène de la catéchol-O-méthyl-transférase qui permet un ralentissement de la dégradation de la dopamine (28,29).

IE-1b : Anomalies cliniques à l'examen neurologique

De manière générale, parmi les patients traités dès la période néonatale, des manifestations cliniques de sévérité très variable ont été observées pour des taux de PHE comparables, ainsi que des phénotypes cliniques différents pour un même génotype (13,30–32). Un tremblement et une hyperréflexie ostéotendineuse sont les anomalies le plus souvent trouvées, touchant un quart des patients adultes traités, mais en général peu handicapants dans la vie quotidienne (26). Des troubles plus sévères à type d'ataxie et de troubles visuels ont été décrits, ainsi que des manifestations neurologiques transitoires (confusion, paresthésies, dysarthrie) en cas d'augmentation rapide de l'hyperphénylalaninémie. Certaines études rapportent que ces symptômes sont au moins partiellement réversibles après maîtrise des taux de

PHE < 1000 $\mu\text{mol/L}$ (16 mg/dL) (33). *Les données de la littérature de trois études réalisées chez des patients adultes sont également détaillées dans l'ANNEXE-1.*

Atteinte neurologique clinique

Tremblement
Hyperréflexie ostéotendineuse
Céphalées chroniques ou récurrentes
Ataxie cérébelleuse
Troubles visuels (atrophie optique et/ou atteinte occipitale)
Hypotonie musculaire
Epilepsie
Spasticité
Symptômes AIT-like : paresthésies hémicorporelles, dysarthrie

Tableau 1 : Principales anomalies neurologiques cliniques décrites dans la PCU traitée, par ordre de fréquence (11,16,19,33–35)

*IE-1c : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur le **développement intellectuel***

Les principaux facteurs déterminants du développement intellectuel sont le statut intellectuel initial, l'âge de début du traitement, ainsi que la qualité de l'équilibre métabolique (300 à 600 $\mu\text{mol/L}$ (5 à 10 mg/L)) et sa durée (9,16,36–38). En cas de traitement précoce, les patients phénylcétonuriques ont un quotient intellectuel (QI) dans la norme. L'âge des populations étudiées est variable, mais globalement **la plupart des études montrent que les patients avec les taux < 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) avant l'âge de 12 ans ont un devenir strictement normal.** Certaines études

montrent toutefois que le QI reste en moyenne inférieur à celui d'un groupe contrôle. (8,11,22,24,39,39–45).

Etude	Lien entre taux de PHE dans l'enfance et QI
Burgard, 2000 (British PKU register) (36)	+ 300 µmol/L (5 mg/dL) de PHE entre 0 et 4 ans : baisse de QI de 10 points à 4 ans, de 4 points à 8 ans et de 2 points à 10 ans
Waisbren, 2007 (43)	+ 100 µmol/L (1,7 mg/dL) de PHE entre 0 et 12 ans et entre 423 et 750 µmol/L (7-12,5 mg/dL) : perte de 1,3 à 3,1 points au QI
Fonnesbeck, 2013 (44) (Recommandations USA)	Surrisque de baisse du QI par rapport à la population générale à partir d'une phénylalaninémie supérieure à 400 µmol/L (6,7 mg/dL) entre 0 et 6 ans

Tableau 2 : Impact direct de l'hyperphénylalaninémie dans l'enfance sur le QI

Y a-t-il un impact de l'hyperphénylalaninémie à l'âge adulte sur le QI ?

Si l'effet délétère direct de l'hyperphénylalaninémie dans l'enfance sur le QI est incontesté (*Tableau 2*), l'impact de l'équilibre métabolique à partir de l'adolescence et à l'âge adulte est moins évident. Une étude de *Channon et al.* a montré que les adultes ayant continué le régime avaient un QI supérieur à ceux l'ayant arrêté à l'adolescence, mais le contrôle métabolique de ces deux groupes était déjà significativement différent à partir de l'âge de 5 ans (46). *Feldmann et al.* a trouvé une corrélation négative entre le QI et l'équilibre métabolique entre 0 et 10 ans et également avec celui à l'adolescence entre 11 et 20 ans. Après 20 ans, cette corrélation n'est plus significative et une stabilité du QI à l'âge adulte sur cinq voire dix ans a été mise en évidence, malgré des taux élevés de PHE (39,47).

Les données de la littérature ne sont globalement pas en faveur d'un impact de l'équilibre métabolique à l'âge adulte sur le QI. Cependant, les performances aux tests

peuvent être diminuées en raison de difficultés de concentration et d'attention qui, elles, sont en lien avec les taux de PHE concomitants. Les nouvelles cibles de PHE < 600 µmol/L (10 mg/dL) à l'âge adulte ont surtout été justifiées par la baisse des performances aux autres tests neuropsychologiques et par l'apparition de manifestations neurologiques cliniques et d'anomalies en neuroimagerie fonctionnelle en cas de taux dépassant ce seuil (9,48).

Une revue bibliographique concernant développement intellectuel dans la PCU est résumée dans l'ANNEXE-2.

*IE-1d : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur les **fonctions** exécutives*

Les fonctions exécutives englobent les processus cognitifs de haut niveau qui permettent le maintien d'une stratégie de résolution de problème, tout en l'adaptant à l'arrivée de nouvelles informations. Ces capacités sont appelées « exécutives », car elles nécessitent l'intégration et le traitement d'information à travers de multiples domaines cognitifs et sensoriels. Ainsi, malgré un QI normal, les personnes peuvent présenter une altération des fonctions exécutives. **Les fonctions exécutives sont principalement représentées par la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et la flexibilité mentale. De ces trois fonctions basiques s'organisent d'autres capacités de plus haut niveau, dont la planification intégrant la fluence verbale** (29,42,49–51). *Dans l'ANNEXE-3 et l'ANNEXE-4 sont détaillés : 1- le développement physiologique des fonctions exécutives, 2- la systématisation anatomique des fonctions exécutives.*

Y a-t-il une atteinte des fonctions exécutives chez les patients phénylcétonuriques ?

Dans plusieurs études, le bilan neuropsychologique des patients phénylcétonuriques pourtant dépistés et traités précocement pointe effectivement plusieurs anomalies des fonctions exécutives (5,15,25,40,45,50,52–56). L'hyperphénylalaninémie > 360 µmol/L (6 mg/dL) à l'âge de 6 ans a été associée à un déficit de maturation de certaines fonctions exécutives. Le contrôle inhibiteur semble particulièrement impacté chez les enfants (19,24,45,55–60), tandis que la baisse de la vitesse du traitement d'information prédomine chez les adultes, rendant les déficits plus discrets (14,41,49). Néanmoins, les fonctions plus complexes peuvent rester impactées. Ainsi, *Palermo et al.* a mis en évidence des déficits exécutifs francs chez 24% des adultes (N=37), essentiellement en lien avec l'équilibre métabolique global depuis l'enfance (42). Plusieurs revues récentes de la littérature décrivent des déficits des fonctions exécutives chez les patients phénylcétonuriques adultes dépistés (*Tableau 3*).

Enns, 2010 (61)	- Inhibition - Planification - Attention
Bilder, 2016 (62)	- Inhibition - Flexibilité mentale - Attention
Burlina, 2019 (35)	- Inhibition - Planification - Attention
Romani, 2020 (63)	- Flexibilité mentale - Planification - Attention

Tableau 3 : Atteinte des fonctions exécutives dans la PCU dans la littérature récente

Les taux de PHE de l'âge adulte, jouent-ils sur les performances exécutives ?

Dans la littérature récente, l'influence des taux concomitants de PHE a été mise en évidence sur le temps de réaction, les capacités attentionnelles, la flexibilité mentale, voire la mémoire de travail (62). *Pilotto et al.* a établi un lien entre le contrôle métabolique au moment de l'examen et le nombre de tests neuropsychologiques déficitaires (64). *Romani et al.* a précisé qu'il n'y a pas d'argument pour un déficit neurocognitif dans la PCU qui serait indépendant de l'équilibre métabolique. En effet, les fluctuations des taux de PHE semblent être particulièrement délétères pendant les dix premières années de vie, tandis que l'hyperphénylalaninémie chronique détermine les performances à l'âge adulte. Ainsi, des taux de PHE <600 µmol/L (10 mg/dL) au-delà de l'enfance réduiraient de 30% le risque de déficit neurocognitif (27,63). *Burgess et al.* a montré une amélioration neurocognitive dépendant du temps passé sous régime après une reprise à l'âge adulte, permettant une réversibilité partielle de certains déficits (65). Tous ces résultats plaident en faveur de la poursuite du régime à l'adulte, sans qu'il n'y ait de preuve d'efficacité au long cours sur le cerveau vieillissant. Notons une amélioration des performances exécutives pendant l'adolescence, ainsi qu'une diminution de la corrélation entre les taux de PHE concomitants et les performances neurocognitives, suggérant une baisse de la vulnérabilité neurologique avec l'âge.

Les différentes fonctions exécutives impliquées :

Mémoire de travail :

La mémoire de travail dans sa composante exécutive permet, en plus du simple rappel (« fonction stockage »), la manipulation d'une information pendant une courte durée.

Les études montrent surtout une baisse de la vitesse du traitement d'information chez les patients phénylcétonuriques, à l'origine de résultats inférieurs au groupe contrôle, malgré une précision conservée. Cette différence est d'autant plus grande que la charge de travail lors du test est élevée (5,14,46,54).

Par ailleurs, les difficultés semblent s'accroître avec l'âge avec une baisse de la vitesse du traitement d'information plus prononcée chez les patients phénylcétonuriques. Ce paramètre dépendant en premier lieu du contrôle métabolique concomitant, ceci a constitué un argument de plus pour un équilibre métabolique maîtrisé à l'âge adulte (29,46,54,57).

Inhibition :

Le contrôle inhibiteur permet de réprimer l'information qui interférerait avec l'accomplissement d'une tâche cognitive ou comportementale (29,42). A travers les études, le déficit inhibiteur chez les patients phénylcétonuriques est inconstant et concerne l'inhibition d'une réponse prépondérante (plutôt que la résistance à la distraction) (5,29,66). La corrélation avec le contrôle métabolique est également inconstante. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence des performances inférieures en raison d'un temps de réaction augmenté qui dépend de l'équilibre métabolique concomitant (14,46,54,67).

Flexibilité mentale :

La flexibilité mentale permet d'alterner entre tâches. En cas de difficulté, le phénomène de persévérance est observé, c'est-à-dire la poursuite de l'ancienne tâche malgré un changement de la demande (29). Un déficit de la flexibilité mentale chez les adultes phénylcétonuriques est mis en évidence de façon inconstante dans la littérature. Le

lien avec l'équilibre métabolique est discuté. La corrélation la plus souvent mise en évidence concerne le contrôle métabolique pendant l'adolescence (22,24,42,62,68,69).

Planification :

Un déficit de planification est mis en évidence de façon très inconstante chez les patients phénylcétonuriques avec des performances qui semblent s'améliorer avec l'âge (24,29). Il existe des corrélations inconstantes avec les taux de PHE à tout âge, tant dans l'enfance qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte, et également avec les fluctuations des taux de PHE. De plus, des difficultés de coordination visuo-spatiale et d'attention soutenue peuvent influencer les performances (22,24,29,42,67).

Les fluences verbales nécessitent une certaine planification et sont souvent assimilées à ce domaine exécutif. Une diminution des fluences verbales sémantiques a été constatée chez les patients phénylcétonuriques, en lien avec le taux de PHE concomitant au test (15,22,42,70).

*IE-1e : Impact de l'hyperphénylalaninémie sur les **fonctions non exécutives***

A côté des fonctions exécutives, d'autres difficultés neurologiques ont été constatées chez les patients phénylcétonuriques. La baisse des capacités attentionnelles, de la vitesse du traitement d'information et des capacités d'intégration visuo-spatiale peuvent interférer avec les performances neurocognitives. *Ces atteintes, ainsi que le contrôle moteur, le langage et l'apprentissage / la mémoire sont détaillés dans l'ANNEXE-5.*

IE-2. Atteinte psychiatrique

En l'absence d'outils d'évaluation validés dans la PCU, les troubles psychiatriques sont probablement sous-diagnostiqués. Dans l'étude de *Burton et al.*, un screening d'atteinte psychiatrique était positif pour 54% des patients phénylcétonuriques adultes dépistés (N=72), sans différence entre les sexes (71).

Atteinte psychiatrique :

Anxiété
Dépression
Nervosité, Irritabilité
Impulsivité
Trouble de l'attention, TDA/H
Troubles du sommeil
Fatigue chronique
Phobies
Personnalité évitante, isolement social
Trouble bipolaire, schizophrénie
Tics, TOC, TCA

Tableau 4 : Atteinte psychiatrique dans la PCU par ordre de fréquence (34,35,54,61,62,72)

TDA/H = troubles de l'attention avec hyperactivité, TOC = troubles obsessionnels et compulsifs,

TCA = troubles du comportement alimentaire

Il n'y a pas de phénotype psychiatrique caractéristique de l'atteinte phénylcétonurique, mais une variété de symptômes peut être observée. Les troubles internalisés (humeur

solitaire, passive, anxieuse et dépressive) sont plus fréquemment rapportés que les troubles d'externalisation (hyperactivité, logorrhée, impulsivité et nervosité) (35,61,72). Globalement, les symptômes psychiatriques sont plus fréquents chez les patients ayant présenté un équilibre métabolique médiocre dans l'enfance, notamment des taux de PHE supérieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) jusqu'à l'âge de 10 ans (16,54,69). La dépression est également favorisée par un mauvais équilibre à l'âge adulte avec une incidence deux fois supérieure chez les adultes ayant arrêté le régime par rapport à ceux l'ayant continué. Ceci a constitué encore un argument pour maîtriser les taux de PHE à l'âge adulte (11,16,71). Un argument pour l'impact du contrôle métabolique contemporain aux symptômes est également suggéré par une étude réalisée par *ten Hoedt et al.* qui a recueilli les symptômes avant et après une charge orale en PHE chez neuf patients, mettant en évidence une baisse de l'humeur et une augmentation de symptômes dépressifs, de fatigue, voire de colère, concomitante à l'augmentation de la phénylalaninémie (73). *Burgess et al.* a montré une diminution des symptômes anxiodépressifs suite à la reprise du régime à l'âge adulte (65).

IE-3. Insertion socio-professionnelle

Les études concernant le devenir socio-professionnel sont rares, datent des années 2000, et ont été réalisées pour la plupart aux Pays-Bas.

Concernant la scolarité, plusieurs études ont mis en évidence une prévalence plus importante de problèmes comportementaux et scolaires chez les patients phénylcétonuriques, malgré un traitement précoce : redoublement plus fréquent, difficultés notamment dans le domaine arithmétique et de la lecture. Néanmoins, la scolarité est jugée normale dans plus de 80% des cas. Le lien entre les troubles

comportementaux et les problèmes scolaires reste à déterminer, ainsi que leur corrélation avec l'équilibre métabolique (11,12,72).

Concernant la poursuite vers des études supérieures, les patients traités précocement ont un niveau d'études et une représentation parmi les classes sociales les plus élevées équivalents à la population générale ou à leur fratrie (30 à 40% des personnes). Un niveau d'études inférieur a été constaté en cas d'interruption complète du régime à l'adolescence (entre 7 et 14 ans) (15,16,69,74).

IE-4. Atteinte neuroradiologique

Il a été mis en évidence la présence d'anomalies neuroradiologiques chez la plupart des patients phénylcétonuriques adultes dépistés, même cliniquement asymptomatiques. Les anomalies apparaissent surtout après l'âge de dix à quatorze ans et la prévalence peut atteindre jusqu'à 90% des patients à partir de la deuxième décennie (17,24,39,41,75). Il s'agit essentiellement d'hypersignaux des régions postérieures et périventriculaires à l'IRM en séquence T2/FLAIR. Dans les cas plus sévères, une extension sous-cortico-frontale et sous-tentorielle a été décrite (12,17,20). En cas d'arrêt précoce et complet de tout régime à l'âge de huit ans, une atrophie corticale et du corps calleux a été observée (12,35,76).

Corrélation des anomalies IRM avec les taux plasmatiques de PHE ?

Les anomalies IRM sont corrélées au moins en grande partie à un mauvais contrôle métabolique, que ce soit en pondération T2 ou en séquence de diffusion. Ainsi, les anomalies IRM apparues entre les âges de 10 et 25 ans étaient significativement moins sévères en cas de contrôle métabolique global correct depuis l'enfance

(Phe < 500 µmol/L (8,3 mg/dL)). Enfin, les lésions sont au moins partiellement réversibles à l'âge adulte en améliorant le contrôle métabolique. Une diminution des lésions a été décrite après trois à six mois de taux de PHE < 600 à 900 µmol/L (10 à 15 mg/dL) (17,20,24,33,75,76).

Corrélation des anomalies IRM avec les manifestations neurocognitives ?

Dans la littérature, aucun retentissement clinique et neuropsychologique n'est décrit lorsque les anomalies à l'IRM sont peu marquées. Plusieurs études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre les signes neuroradiologiques en séquence T2 et le QI ou les performances exécutives (17,20,24,39). En revanche, les patients ayant une atteinte majeure à l'IRM cérébrale présentent fréquemment un retentissement neurocognitif marqué (lien entre anomalies IRM et QI verbal dans l'enfance, lien avec l'attention et la mémoire à l'âge adulte) (12,15,33,77,78) .

IE-5. Atteinte cutanée

Le déficit en tyrosine, précurseur de la mélanine, explique le caractère hypopigmenté de la peau et des cheveux (4,9). Ainsi, des anomalies cutanées et des phanères peuvent être visibles chez certains patients ayant naturellement un phototype clair, mais elles sont plus ou moins faciles à discerner en fonction de l'origine ethnique.

Un eczéma est décrit chez 25% des patients non traités et son apparition à l'âge adulte est favorisée par l'interruption du régime conduisant à l'élévation de la PHE (16). Notons également que des troubles des phanères peuvent apparaître suite à des carences dans un contexte de régime restreint en protéines et insuffisamment compensé en protéines artificielles (ou vitamines ou oligoéléments).

IF- Traitement de la PCU : hier et aujourd'hui

IF-1. Grands principes du traitement

Le traitement de la PCU s'articule autour de trois paramètres principaux : **la rapidité** (dès réception du résultat du test Guthrie), **l'exigence du contrôle métabolique (taux cibles de PHE)** et **l'évolution de cet objectif en fonction de l'âge**. Ces deux derniers paramètres ont évolué en fonction des connaissances, redéfinissant ainsi les recommandations de prise en charge. Bien que nous soyons à l'aube de la mise en route de plusieurs traitement innovants, la base du traitement actuel reste actuellement diététique et dans certains cas médicamenteux (BH4) (4,9).

IF-1a : Traitement diététique : « Le régime d'exclusion »

La PHE est un acide aminé qui est présent dans environ 3 à 5% des protéines naturelles (5% des protéines animales et 3,5 à 4% des protéines végétales). Pour éviter que le taux de PHE ne soit toxique pour le cerveau, l'apport en PHE doit donc nécessairement être restreint. Ce régime est fondé sur trois principes :

1-La restriction en protéines naturelles : Celle-ci permet d'éviter la charge « toxique » en PHE, non ou peu métabolisable dans cette maladie. La quantité maximale en PHE autorisée pour que le taux plasmatique ne dépasse pas l'objectif souhaité dépend de la sévérité du déficit enzymatique sous-jacent. En pratique, grâce au sevrage en PHE qui débute aux alentours du 8^{ème} au 10^{ème} jour de vie, dès le dernier jour du test au BH4, les taux de PHE s'abaissent à des valeurs proches de 60 à 120 $\mu\text{mol/L}$ (1 à 2 mg/dL). C'est à partir de ce moment-là que sont réintroduites les protéines naturelles en quantité contrôlée (lait les premiers mois de vie), ce qui correspond pour commencer à un apport de 210 mg de PHE. Cet apport sera progressivement augmenté, afin de déterminer la « tolérance en PHE », quantité

maximale (mg de PHE par jour) qui permet de maintenir le taux plasmatique < 360 µmol/L (6 mg/dL). Cette tolérance reste le plus souvent dans une fourchette étroite entre 250 et 350 mg/jour. Il est important que cette quantité maximale de PHE tolérée soit consommée pour favoriser la synthèse protéique et éviter le catabolisme qui augmenterait les taux plasmatiques de PHE. Les médecins pédiatres arrivent à préciser au plus juste vers l'âge de 3 ans cette « tolérance en PHE », lorsque la maturité enzymatique hépatique est complète et après la période de croissance très rapide. Cette tolérance reste assez stable pendant l'enfance et même au-delà. Le régime interdit les aliments à forte teneur en protéines (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux, certains féculents et produits céréaliers, ainsi que tout aliment contenant de l'aspartame). Un système de parts facilite le contrôle des apports puisqu'une part d'un aliment donné (exprimé en grammes) correspond à 20 mg de PHE.

Le régime pourra être progressivement et prudemment élargi aux protéines végétales à la place de protéines sous forme lactée.

A la fin de l'enfance, notamment lors du changement des objectifs de PHE prévu à l'âge de 12 ans, le régime d'exclusion persiste mais sera adapté à la tolérance du patient. Si celle-ci le permet, les protéines animales sous formes de lait, laitages ou produits céréaliers seront introduites. Elles ont une meilleure qualité nutritionnelle que les protéines végétales. Désormais ce régime sera à poursuivre toute la vie. *Les apports nutritionnels recommandés sont précisés dans l'ANNEXE-6.*

2- La supplémentation en acides aminés (AA) sans PHE : Elle est indispensable pour compenser la restriction en protéines naturelles. Cette supplémentation permettra de faire face à l'enjeu majeur des besoins de la croissance et permettra plus tard à l'âge adulte de couvrir les besoins quotidiens en protéines lorsque le régime

d'exclusion est poursuivi. De plus, ces mélanges d'AA sont sous formes de préparations enrichies en vitamines, minéraux et oligoéléments pour pallier également les carences nutritives induites par le régime restrictif.

3- Le Glycomacropéptide (GMP) : En 2018 est apparu la possibilité d'administrer ce dérivé d'une protéine naturelle, issue du lactosérum (obtenu durant le processus de fabrication du fromage), naturellement riche en AA neutres et pauvre en PHE. Pour plusieurs patients, la palatabilité du GMP apparaît supérieure à celle des mélanges d'AA classiques, ce qui peut faciliter l'adhérence au régime. Les préparations de GMP actuellement disponibles sont enrichies en AA essentiels et en micronutriments. Elles peuvent s'administrer à la place ou en association au mélange d'AA, en fonction des goûts des patients. Ce GMP contient un peu de PHE et n'est donc administré chez l'enfant qu'à partir de 6 ans (âge amené à évoluer en fonction des études à paraître chez l'enfant).

4- Les aliments hypoprotidiques : Ils sont essentiellement glucidolipidiques, car d'une teneur en protéine inférieure à 10% de la teneur en protéines d'un aliment standard de la même catégorie. Ils permettent au patient de se nourrir en assurant un apport calorique suffisant et en diversifiant l'alimentation.

La prise en charge de la PCU se prête particulièrement bien aux programmes d'éducation thérapeutique développés par plusieurs équipes en France. L'apprentissage culinaire en groupe est pratiqué depuis plusieurs décennies dans la majorité des centres prenant en charge ces patients. Les patients peuvent s'aider de l'application « APHETIT » pour déterminer le contenu en PHE de chaque aliment.

*IF-1b : Le traitement par **BH4** (tétrahydrobioptérine)*

Un traitement par BH4 est indiqué dans les situations de déficit primaire en BH4, du déficit de son recyclage (DHPR) ou encore du déficit d'une des molécules chaperonnes de la PAH (DNAJC12). Il peut également être administré dans le cas de la PCU, lorsque les patients sont « **répondeurs** » ou « **sensibles** » à ce traitement, c'est-à-dire si le BH4, cofacteur enzymatique de la PAH, réussit à **augmenter l'activité de la PAH**. La saproptérine (Kuvan®) est le produit synthétique du BH4 et est commercialisé en Europe depuis 2008, avec une AMM qui s'est étendue aux enfants de moins de 4 ans. Le traitement par BH4 des patients sensibles autorise une alimentation normoprotidique ou peu restreinte en protéines naturelles.

Les patients potentiellement répondeurs gardent une activité résiduelle de la PAH. Ils présentent donc en général une forme modérée de la maladie. Le test mesurant la sensibilité au BH4 est devenu systématique en période néonatale et ses modalités de réalisation se sont standardisées avec la parution du PNDS 2018 (4). Pour les patients n'ayant pas bénéficié de ce test ou en cas d'incertitude sur le résultat, la sensibilité au BH4 pourra être pronostiquée par les résultats du génotype. En effet, une base de données accessible sur *biopku.org* permet d'orienter la démarche diagnostique. Les patients ayant deux mutations connues et ne laissant pas présager de réponse (activité résiduelle de la PAH nulle) ne seront pas testés, car forcément non répondeurs au traitement. Ceux ayant deux mutations sensibles pourront bénéficier du traitement après avoir dépassé leur tolérance maximale d'apport oral de PHE, ce qui conduit leurs taux de PHE au-delà de taux cibles de 360 µmol/L (6 mg/dL) avant 12 ans et de 600 µmol/L (10 mg/dL) après. L'évolution des taux de PHE sous traitement confirmera ou non leur sensibilité. Pour les autres situations (génotype non

encore réalisé, mutations de sensibilité inconnue ou une seule mutation connue), un test au BH4 devra être réalisé pour connaître l'éligibilité du patient au traitement.

Environ 20% des patients phénylcétonuriques ont une activité enzymatique résiduelle suffisante, « sensible » au BH4 et sont donc traitables (18 génotypes connus). Il existe également des « répondeurs lents », suggérant un possible effet du BH4 sur l'expression génétique, sur la stabilité de l'ARNm ou encore un effet chaperon sur la PAH (4,79–81). *Les modalités de réalisation du test sont proposées dans l'ANNEXE-7. Les détails du traitement sont précisés dans l'ANNEXE-8*

IF-2 : Evolution des objectifs de prise en charge des patients nés entre 1972 et 2002 : La population adulte actuelle en France

La prise en charge de la PCU a évolué au fil des années depuis 1972 : la durée du régime strict s'est allongée et les objectifs de PHE à atteindre en fonction de l'âge sont devenus plus bas, ce qui a impliqué un renforcement des mesures diététiques. Ainsi, les objectifs de traitement (seuil de PHE et durée du traitement) de la population adulte actuellement la plus jeune ont été plus exigeants que ceux de leurs aînés dépistés les premières années après 1972. Notons que les objectifs thérapeutiques pouvaient différer d'un centre à l'autre sur le territoire, mais ont globalement commencé à être harmonisés à partir des années 2000, suite aux premières recommandations d'*Abadie et al.* (7).

IF-2a : Evolution de la prise en charge pendant l'enfance et l'adolescence des patients aujourd'hui adultes

En France, les patients ont été dépistés de manière systématique en période néonatale à partir de 1972. Cependant, certains patients ont été dépistés plus tôt, dès 1970, dans le cadre d'un dépistage familial.

Les objectifs de PHE en fonction de l'année de naissance et la durée du régime strict imposé pour y parvenir ont varié au fil des décennies, en fonction des connaissances. Ces objectifs en France pouvaient également varier d'un centre à l'autre.

Par exemple, au CHU de LILLE, on retient que les cibles des taux de PHE étaient entre 300 et 540 μmol (5 à 9 mg/dL) au début des années 1970, puis ont rapidement évolué avec, jusqu'en 1992, une orientation selon deux types d'objectifs différents : ainsi, pendant cette période globalement de 1970 à 1992, la durée de régime était de 8 ans et la cible était soit entre 480 et 720 $\mu\text{mol/L}$ (8 à 12 mg/dL) pour certains patients, soit entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 5 mg/dL) pour d'autres. A partir de 1993, la durée du régime a été de 10 ans avec des cibles plus restreintes entre 120 et 300 voire 480 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 5 mg/dL voire 8 mg/dL) (*Tableau 5*).

Année de naissance	Taux cibles	Durée du régime strict
1970 à 1978	300 à 540 $\mu\text{mol/L}$ (5-9 mg/dL)	8 ans
1979 à 1992	480 à 720 $\mu\text{mol/L}$ (8-12 mg/dL) OU 120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2-5 mg/dL)	
1993 à 1999	120 à 480 $\mu\text{mol/L}$ (2-8 mg/dL) OU 120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2-5 mg/dL)	10 ans
> 2000	120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2-5 mg/dL)	

Tableau 5 : Evolution des aux cibles de PHE dans l'enfance et de la durée du régime strict des patients pris en charge au CHU de Lille

La levée de la contrainte d'un objectif bas de PHE après l'âge de 8 ou 10 ans reposait sur les connaissances développementales neurologiques, considérant que le cerveau était arrivé à maturation à cet âge-là, et que le risque neurotoxique de la PHE devenait mineur et sans enjeu sur le plan neurodéveloppemental et neurocognitif.

Pour les patients ayant eu une durée de régime strict de 8 ans, le régime a été élargi complètement par la suite, le plus souvent de manière rapide sur 3 à 6 mois, parfois

plus progressivement. Après l'âge de 15 ans, les objectifs de PHE étaient peu stricts, voire absents (*cf. paragraphe ID-2b*).

Pour les patients ayant eu une durée de régime strict de 10 ans, l'élargissement était plus progressif selon trois étapes sur environ cinq ans (jusqu'à 15 ans) et en fonction des taux de PHE cibles souhaités :

- Etape 1 = légumes et fruits non pesés et deux tartines par jour
- Etape 2 = introduction de laitages, de céréales normales
- Etape 3 = introduction de viande / poisson / œuf / fromage une portion par jour (quantité limitée).

Certains patients sont restés à l'âge adulte à l'une de ces étapes d'élargissement.

IF-2b : Evolution de la prise en charge à l'âge adulte pour les patients nés avant 2000

Les premiers patients dépistés ont eu une durée de régime de 8 ans et sont devenus adultes aux alentours de l'année 1990. Les patients qui ont eu une durée de régime de 10 ans sont devenus adultes à partir de l'année 2012.

Globalement, après élargissement du régime, les objectifs des taux de PHE avant les années 2000 (donc une grande partie des patients ayant eu une durée de régime de 8 ans) n'étaient pas toujours clarifiés : globalement jusqu'à 20 ans, l'objectif pouvait être proposé inférieur à 1200 µmol/L (20 mg/dL) et très souvent par la suite il n'y avait pas de consignes particulières à l'âge adulte ou rarement dans certaines équipes (objectif inférieur à 1500 µmol/L (25 mg/dL)).

Un peu après le début des années 2000, dans beaucoup de centres français, il était volontiers conseillé de ne plus dépasser les 900 µmol/L (15 mg/dL) entre 10 et 15 ans, puis d'élargir progressivement jusqu'à 20 ans pour arriver à ne pas dépasser les 1200

$\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) ou 1500 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dL) après 20 ans. Ces objectifs ont donc concerné une petite partie des patients ayant eu une durée de régime de 8 ans et tous les patients ayant eu une durée de régime de 10 ans. A partir de 2010, date en France du premier « PNDS PCU », les consignes pour rester dans l'objectif de ne pas dépasser 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) après 20 ans ont été confirmées (10). Il était proposé de maintenir un suivi métabolique à l'âge adulte. En pratique, beaucoup de patients se sont éloignés d'un suivi à la fin de l'adolescence.

IF-2c : Evolution de la prise en charge à l'âge adulte depuis 2018

Par la suite, plusieurs publications ont rapporté des petites cohortes de patients adultes dépistés mais dont le traitement avait été arrêté ou très élargi à l'adolescence ou à l'âge adulte : certaines complications neurologiques, neurocognitives et/ou psychiatriques étaient décrites lorsque le taux de PHE était élevé à l'âge adulte. Ces anomalies étaient d'autant plus prégnantes que le régime avait été élargi ou stoppé tôt, entraînant alors des taux de PHE élevés dès l'adolescence. Ces observations ont donc souligné l'importance de maintenir des taux de PHE contraints à l'adolescence et à l'âge adulte.

Les recommandations américaines sont parues en **2014** préconisant un suivi et un traitement à vie (« diet for life ») avec un objectif très strict < 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) pour toute la vie (82).

Le groupe d'expert européen s'est ensuite positionné en **2017** : un seuil strict de taux de PHE à l'âge adulte a été proposé < 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL), ce qui implique le maintien d'un régime dédié à vie (9).

Le PNDS français de 2018 a adopté cette position avec les taux cibles suivants désormais exigés : **entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) chez l'enfant jusqu'à 12**

ans et chez la femme enceinte, entre 120 et 600 $\mu\text{mol/L}$ (2 et 10 mg/dL) à partir de 12 ans et tout au long de la vie. Du fait du manque de données à long terme sur le retentissement neurocognitif de l'excès de PHE chez les patients adultes et du fait d'un certain degré de susceptibilité individuelle à cette neurotoxicité, il est proposé d'élargir cet objectif à l'âge adulte à $< 900 \mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) pour les patients avec difficulté d'atteindre les taux cibles et qui sont par ailleurs asymptomatiques sur le plan neuropsychiatrique (4,9). Les patients adultes ont été informés de ces nouvelles recommandations, notamment depuis 2017/2018 en France. Cependant, à l'instar de ce qui se passe dans plusieurs pays, une majorité de patients adultes n'ont plus de suivi spécialisé (perdus de vue) ou éprouvent beaucoup de difficultés à adhérer aux consignes diététiques pour atteindre les objectifs désormais proposés.

I-F3. Perspectives thérapeutiques

Le *Schéma 3* ci-dessous résume l'ensemble des traitements actuels et potentiellement à venir pour le traitement de la PCU. Notons d'emblée que les acides aminés neutres qui permettent de limiter l'absorption de PHE au niveau intestinal et au niveau cérébral par un mécanisme d'inhibition compétitive sont commercialisés dans certains pays mais pas en France, entre autres compte tenu de résultats d'études cliniques qui restent mitigés sur leur efficacité.

Les traitements encadrés en rouge font l'objet de pistes thérapeutiques ou sont en voie de commercialisation :

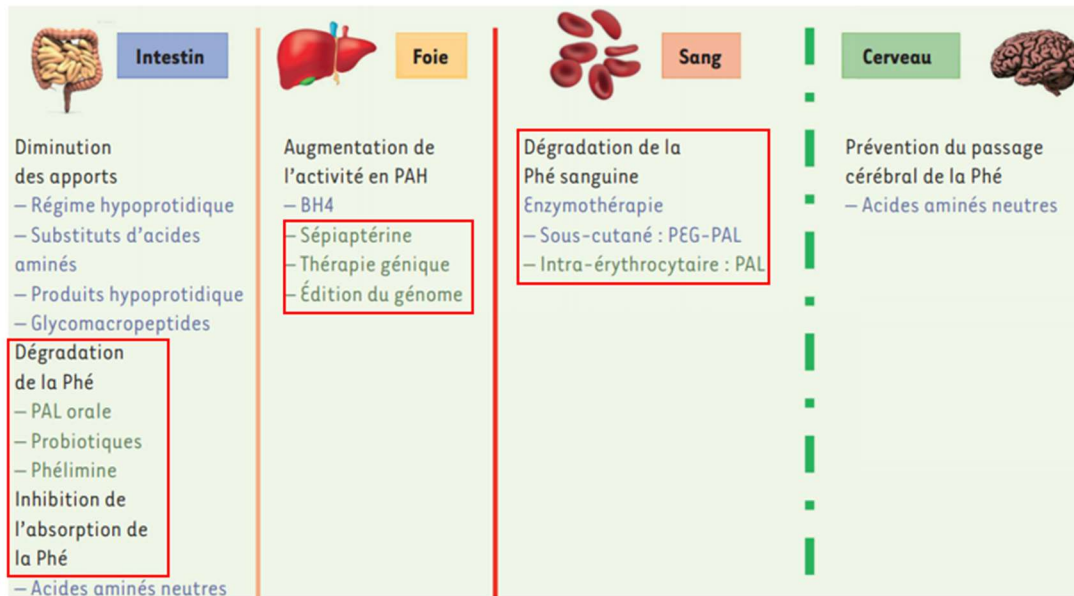


Schéma 3 : Approches thérapeutiques dans la PCU (Wiedemann, 2020 (83))

Dégradation de la PHE au niveau intestinal :

1-La PHE ammonia-lyase (PAL) par voie orale est une enzyme qui permet une dégradation intestinale de la PHE. Un essai de phase III randomisé multicentrique versus placebo est en cours.

2- Une approche **probiotique** par la bactérie **E. coli Nissle** génétiquement modifiée est en cours de développement. Au niveau intestinal, cette bactérie permet de dégrader la PHE en apportant deux enzymes. Un essai thérapeutique de phase II est également en cours pour la galénique solide.

3- Le développement d'une approche en monothérapie par **polymères sous formes de nanoparticules** (PHELIMIN) est à l'étude : les particules captent la PHE et empêchent son absorption, sans effet systémique. Les résultats en phase préclinique sont prometteurs chez la souris (effet dose-dépendant).

Dégradation de la PHE au niveau sanguin :

4- La PAL sous forme pégylée va dégrader la PHE en ammonium et acide cinnamique (en injection sous-cutanée). Les essais de phase 3 pour la **pegvaliase** sont désormais terminés et sa commercialisation est imminente (printemps 2021) en France pour les patients de plus de 16 ans avec des taux de PHE non contrôlés. Le taux de réponse optimale concerne 66% des patients à 18 mois de traitement. Notons que les effets secondaires sont quasi-constants (réactions au site d'injection, arthralgies, manifestations d'hypersensibilité).

5- La PAL en intra-érythrocytaire : injection de l'enzyme **PHE ammonia-lyase** dans les cellules sanguines, prélevées tous les 3 mois avant de les réinjecter. Un essai de phase Ib est en cours.

Augmenter l'activité de la phénylalanine hydroxylase (PAH) :

6- La sépiaptérine est une alternative à la saproptérine : la molécule nécessite un transport intracellulaire actif, puis subit deux réductions en BH4 (augmentation de la BH4 au niveau plasmatique et au niveau du liquide céphalo-rachidien). Une étude clinique de phase II est en cours chez l'homme.

7- La thérapie génique cherche un rétablissement prolongé de l'activité de la PAH hépatique en apportant une copie fonctionnelle du gène par l'utilisation de vecteurs viraux in vivo (adéno- ou lentivirus, phase clinique I/II en cours), ou ex vivo (adénovirus dans cellules souches hématopoïétiques, phase clinique I/II en cours).

8- La technique du « genome editing » par la technique CRISPR/Cas9 : couper et réparer le gène muté de la PAH. Un projet est en cours pour une étude clinique chez l'enfant.

IG- Importance du suivi clinique, métabolique, nutritionnel et osseux

Le suivi des patients est rapproché dans l'enfance et l'adolescence. A l'âge adulte, comme annoncé dans le PNDS 2018, ce suivi est désormais indiqué **pour toute la vie, de manière annuelle**, pour repérer d'éventuels troubles neurologiques, psychiatriques ou cognitifs et pour évaluer la situation métabolique, mais aussi nutritionnelle (4). En effet, le risque de carence est important du fait des aléas possibles du régime : maintien par exemple d'une restriction en protéines naturelles mais sans observance des traitements substitutifs par AA enrichis en oligoéléments, minéraux ou vitamines. Ainsi, les carences les plus fréquentes concerneront les AA essentiels, les vitamines du groupe B (B1, B6 et en particulier B12), les métaux (fer, cuivre), les oligoéléments (zinc, sélénium), les apports en vitamine D et calcium, et enfin certains acides gras polyinsaturés à chaînes longues.

Concernant le retentissement sur la minéralisation osseuse, le pic de masse osseuse est diminué chez les patients phénylcétonuriques, favorisé par une carence d'apports en protéines naturelles dans l'enfance, en calcium, en vitamine D, mais possiblement également par un effet direct de l'hyperphénylalaninémie sur le métabolisme osseux. Les valeurs de l'ostéodensitométrie sont plus basses que dans la population générale, sans majoration cependant du risque fracturaire. Le risque important d'ostéoporose chez ces patients justifie de réaliser une DMO une fois pendant l'adolescence puis à l'âge adulte, en ajustant la surveillance en fonction des résultats (4,9,61,84,85).

D'autre part, les contraintes du régime peuvent induire un déséquilibre de la balance énergétique entre les différents nutriments, une dyslipidémie, un trouble du comportement alimentaire et d'autres anomalies détaillées dans le *Tableau 6*.

Enfants	Adultes
- Retard de croissance	- Ostéopénie / ostéoporose, diminution du pic de masse osseuse
- Diminution de l'ostéoformation	
- Anomalies du développement dentaire	- Carences en calcium, zinc, cuivre, sélénium, fer, B6, B9, B12, vitamine D
- Carences en calcium, zinc, iode, cuivre, sélénium, fer, vitamine A, B6, B12, vitamine D	
- Apports augmentés en sucres simples	- Baisse du HDL-cholestérol, hypertriglycémie
- Prise pondérale excessive / diminution de la masse maigre	- Surcharge pondérale
- Carence en acides gras polyinsaturés à longue chaîne	- Carence en acides gras polyinsaturés à longue chaîne

Tableau 6 : Anomalies du statut métabolique, nutritionnel et osseux des patients sous régime depuis l'enfance

IH- Cas particulier : PCU et grossesse

Les jeunes filles sont informées de la nécessité absolue de reprendre « le régime » avant et pendant une éventuelle grossesse pour obtenir des taux de PHE aussi bas que pendant leurs premières années de vie, afin d'écartier le risque d'embryofœtopathie phénylcétonurique. Le risque d'embryofœtopathie phénylcétonurique (« maternal PKU syndrome ») a été identifié en 1956. De façon physiologique, il existe un gradient positif entre la concentration en AA du sang maternel et celle du sang fœtal. Ainsi, en cas d'hyperphénylalaninémie maternelle, le fœtus est exposé à des taux de PHE encore plus élevés que les taux maternels. La toxicité de cette hyperphénylalaninémie engendre des troubles de l'embryogénèse avec des séquelles irréversibles en cas de mauvais équilibre métabolique pendant la grossesse, en particulier pendant les premières semaines de grossesse : cardiopathie,

retard de croissance in utero, faible poids de naissance, microcéphalie (retard mental), dysmorphie faciale (86–92). Cette situation est parfaitement évitable si les femmes adultes planifient leur projet de grossesse. Dans ce cas, la quantité de protéines naturelles du régime est basée sur la tolérance en PHE des patientes définie à l'âge de 3 ans. Les bases du régime sont les mêmes que celles définies au paragraphe *IF-1a*, à l'exception de l'apport protéique total journalier [protéines naturelles (PHE) et surtout les mélanges d'AA (équivalents protidiques)] : il doit être d'au moins 70 g/j (300 mg de PHE) et sera adapté par la suite au déroulé de la grossesse. Les objectifs sont actuellement semblables à ceux exigés dans l'enfance (120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 6 mg/dL), PNDS 2018 (4)). Une fois cet objectif atteint de manière stabilisée depuis au moins 4 semaines, la contraception sera levée pour envisager la grossesse qui fera l'objet d'un suivi métabolique maternel très rapproché (dont celui des taux de PHE une à deux fois par semaine). L'apport en protéines naturelles et donc en PHE pourra être augmenté à partir du 5^{ème} mois pour faire face aux besoins protéiques du fœtus en pleine croissance consommatrice de PHE. Les taux de PHE pourront ainsi être maintenus dans les taux cibles en évitant des taux inférieurs à 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) qui s'accompagne d'un risque de retard de croissance intra-utérin (4,9,86,88,89,92,93). La poursuite du traitement par BH4 pendant la grossesse est autorisée s'il faisait partie du traitement habituel de la patiente et est maintenu à la dose minimale efficace (9,93–95).

li- Résumé des différentes atteintes dans la PCU

Atteinte	Caractéristiques de l'atteinte	Examens complémentaires	Possible correction de l'atteinte à l'âge adulte
Phénotype	Clair (en fonction de l'origine ethnique)	--	Non
Peau	Eczéma	+ /- avis dermatologique	Amélioration avec une baisse des taux de PHE
Neurologique clinique	Tremblement, hyperréflexie, céphalées, troubles visuels, ataxie...	IRM cérébrale, PEV	Réversibilité partielle à complète avec une baisse des taux de PHE
Neuropsychologique	Déficit d'attention, augmentation du temps de réaction, atteinte dysexécutive, +/- atteinte cognitive (QI, en fonction de l'adhérence au régime dans l'enfance/adolescence).	QI, évaluation neuropsychologique	Attention et temps de réaction sensibles au taux concomitant de PHE
Psychiatrique	Dépression, anxiété, irritabilité, impulsivité, troubles du sommeil	Auto-questionnaires, IRM cérébrale	Amélioration avec une baisse des taux de PHE
Osseuse	Ostéopénie / ostéoporose, diminution du pic de masse osseuse	DMO à l'adolescence puis tous les 4 ans si besoin, bilan carenciel annuel	Amélioration sous supplémentation vitamino-calcique ± traitement anti-ostéoporotique
Nutritionnelle (Adultes sous régime)	Carences vitaminiques (B12, B6, D), en oligoéléments et métaux (Zn, Se, Cu, Fe, Ca) et en AG (DHA, AcA)	Bilan nutritionnel de dépistage annuel + signes cliniques de carence	Correction des carences sous supplémentation

Tableau 7 : Résumé des principales atteintes dans la PCU

PEV = potentiels évoqués visuels, DMO = densitométrie osseuse, Zn = zinc, Se = sélénium, Cu = cuivre, Fe = fer, AG = acides gras, DHA = acide docosahéxanoïque, AcA = acide arachidonique

II) MATERIELS ET METHODES

IIA- Etude

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive, rétrospective concernant une population de **91 patients phénylcétonuriques adultes nés entre 1970 et 2001**, dépistés et suivis au CHU de Lille.

IIB- Patients

IIB-1. Critères d'inclusion

- Patients majeurs au moment du recueil et suivis au Centre de Référence des Maladies Héréditaires du CHU de Lille
- Hommes ou femmes
- Diagnostic de la PCU au sein du laboratoire de dépistage néonatal du CHU de LILLE (Professeur FARRIAUX)
 - Dépistage en période néonatale
 - Taux de PHE > 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL)

IIB-2. Critères d'exclusion

- Diagnostic tardif avec un dépistage > 30 jours de vie (jour de dépistage)

IIC- Recueil des données

- Les données nominatives ont été extraites des dossiers papiers des archives du centre de dépistage et du CHU de LILLE, des dossiers tenus par le service diététique (dossiers papiers et/ou informatisés), ainsi que des courriers de

consultation médicale et diététique présents sur le logiciel du CHU de Lille (courriers d'hospitalisation et de consultation).

- Les informations non mentionnées dans ces documents ont été considérées comme données manquantes.
- **Les résultats des examens neuropsychologiques proviennent** soit dans la majorité des cas de la visite d'inclusion en 2012-2013 des 21 patients ayant participé à l'étude nationale « **Etude d'une COhorte nationale de patients adultes atteints de PHENylcétonurie**» (ECOPHEN2011-A00189-32CT) (résultats mis à notre disposition par l'équipe du CHU de Tours, Professeur MAILLOT), soit de l'évaluation réalisée par l'équipe du service de neurologie du CHU de LILLE.
- Une demande d'autorisation de recherche médicale a été enregistrée auprès de la **CNIL** en décembre 2019. La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (Attestation N/Réf. DEC19-358 en *ANNEXE-9*).

IID- Paramètres collectés

Ce que nous avons appelé le « **Bilan complet** » correspond au moment où la collecte des données a été la plus complète, notamment lors de l'évaluation neuropsychologique. **La date de ce bilan se situe entre 2011 à 2020**. Certains patients « perdus de vue » depuis au moins 2018 ont repris contact entre 2019 et 2020 (N=26) suite à une démarche de sensibilisation actuellement en cours depuis 2019 (lettre d'information adressée aux patients).

IID-1. Paramètres anthropométriques à l'âge adulte : Données au moment

du « Bilan complet »

- Genre
- Age
- IMC : pour les patients dont la taille n'est pas connue, l'IMC a été considéré comme $> 25 \text{ kg/m}^2$ à partir de 70 kg pour les femmes et 80 kg pour les hommes.

IID-2. Paramètres métaboliques

- Date et taux de PHE au moment du diagnostic au cours du premier mois de vie (1^{er} Guthrie) et de la confirmation du diagnostic (2^{ème} Guthrie = Guthrie de contrôle). La technique du Guthrie repose sur un prélèvement capillaire (sang total) déposé sur un papier buvard (« Guthrie »), avec une analyse en fluorescence, dont les différentes techniques ont évolué au fil du temps entre 1970 et 2001.
- **Classification diagnostique au contrôle :**
PCU « atypique » pour PHE 600 à 1200 $\mu\text{mol/L}$ (10-20 mg/dL),
PCU « classique » pour PHE $> 1200 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL)
- Tolérance de PHE à l'âge de 3 ans [mg/j]
- **Médiane des taux de PHE aux âges-clés :** 1^{ère}, 3^{ème}, 6^{ème}, 10^{ème}, 15^{ème}, 18^{ème}, 25^{ème}, 35^{ème} année, à la date du « Bilan complet »
 - 1- Utilisation de la médiane en raison d'une grande variabilité du nombre de taux par tranche d'âge (entre 2 et > 100) et de la présence de pics de PHE en cas de maladie intercurrente pouvant fausser la moyenne.

- 2- Exclusion des taux de PHE suivants : avant sevrage en PHE en période néonatale, pendant le test de charge en PHE, lors du test au BH4, pendant les grossesses.
- 3- A partir de la 15^{ème} année en cas d'absence de valeurs pour l'âge-clé exact, les valeurs les plus proches ont été utilisées (+/- 4 ans).
- **Taux minimal et taux maximal de PHE pour chaque âge-clé.**

IID-3. Modalités du « Régime » : durée, taux cibles et modalités d'élargissement

IID-3a : Durée du régime

1-Durée du régime de 8 ans, suivie d'un élargissement complet soit en 3 à 6 mois (surtout avant les années 1990), soit plus progressivement jusqu'à l'âge de 15 ans.

NB : trois patients dont le régime a été élargi soit à 7 ans, soit à 6 ans, soit à 4 ans ont été inclus dans le groupe « 8 ans ».

2-Durée du régime de 10 ans, puis élargissement progressif « par étapes » en général jusqu'à l'âge de 15 ans (cf. ci-dessous « Modalités d'élargissement du régime »).

IID-3b : Cible du taux de PHE pendant le « Régime »

- Les **taux cibles de PHE dans l'enfance** requis sous régime ont évolué en fonction des périodes (*Tableau 8*).

Année de naissance	Taux cibles	Durée du régime strict
1970 à 1992	480 à 720 µmol/L (8-12 mg/dL)* OU 120 à 300 µmol/L (2- 5 mg/dL)	8 ans
1993-2001	120 à 300 µmol/L (2-5 mg/dL) **	10 ans

Tableau 8 : Evolution des taux cibles de PHE dans l'enfance pour la population actuellement adulte

*Taux cible 300 à 540 µmol/L (5 à 9 mg/dL) proposé chez 17 patients au début des années 1970 avec une durée de régime de 8 ans inclus dans la plage 480 à 720 µmol/L (8 à 12 mg/dL) (cf. Introduction, paragraphe IF-2a).

** Taux cible 120 à 480 µmol/L (2 à 8 mg/dL) proposé à 14 patients avec une durée de régime de 10 ans inclus dans la plage 120 à 300 µmol/L (2 à 5 mg/dL) (cf. Introduction, paragraphe IF-2a)

IID-3c : **Modalités d'élargissement** du « Régime »

1- Complet après la fin du régime d'une durée de 8 ans : **soit rapidement** en 3 à 6 mois, **soit progressivement** pour devenir complet en moins de 3 à 5 ans : par la suite, alimentation non ou peu restreinte en protéines animales, pas ou peu de consignes à l'âge adulte.

2- Progressif par « étapes » après la fin du régime d'une durée de 10 ans, sur moins 5 ans :

- Etape 1 = légumes et fruits non pesés et deux tartines par jour
- Etape 2 = introduction de laitages, de céréales normales
- Etape 3 = introduction de viande / poisson / œuf /
fromage (« VPOF ») une portion par jour (quantité limitée)

Le niveau d'élargissement ou « étape » (apport en protéines naturelles) dépendait de la tolérance des apports fixée par le taux de PHE cible proposé par le médecin. Globalement l'objectif était d'atteindre progressivement 900 µmol/L (15 mg/dL) à 15 ans avant une libération du régime pour rester < 1200

$\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) par la suite. Plusieurs patients sont toutefois restés à une de ces étapes d'élargissement.

Cibles théoriques de PHE au fil du temps pendant l'adolescence et l'âge adulte pour les patients de la cohorte nés entre 1970 et 2001 :

Pour la période de 1990 à 2000 (patients nés entre 1970 et 1981) :

- Taux de PHE < 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) avant 20 ans
- Pas de consignes après l'âge de 20 ans ou alors rarement et dans ce cas : taux de PHE < 1500 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dL) après 20 ans.

Pour la période de 2000 à 2018 (patients nés entre 1982 à 2001) :

- Taux de PHE < 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) avant 15 ans
- Taux de PHE < 1200 (20 mg/dL) avant 20 ans.
- Taux de PHE < 1200 (20 mg/dL) après 20 ans*

*avant 2010, certains patients pouvaient également avoir reçu un objectif < 1500 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dL) ; après 2010 (1^{er} PNDS), l'objectif s'est clarifié < 1200 (20 mg/dL) : les patients avec une durée de régime de 10 ans (nés à partir de 1993 et devenant adultes à partir de 2011) ont donc en théorie tous bénéficié de cet objectif.

IID-4. Type de régime à l'âge adulte au moment du « Bilan complet »

- Répartition des patients en trois groupes de régime selon l'évaluation diététique et/ou la déclaration du patient :

1- « **Pas de régime** » : Absence de restriction protéique spontanée.

2- « **Régime sans acides aminés (AA)** » : Régime avec restriction protéique plus ou moins importante, fluctuante dans le temps

(consommation limitée d'un aliment du groupe VPOF ≤ 1 / jour) ET sans prise d'AA (refus ou mauvaise adhérence).

- 3- « **Régime avec acides aminés (AA)** » : Régime avec restriction protéique et supplémentation en AA (mélange d'AA ou glycomacropéptides enrichis en AA ou les deux associés).

Parmi les patients sous « Régime » avec ou sans AA au moment du « Bilan complet », certains n'ont jamais arrêté ce régime depuis l'adolescence et d'autres l'ont repris à l'âge adulte depuis une durée variable et parfois entrecoupée de périodes sans régime : cette durée de reprise du régime avant réalisation du « Bilan complet » n'a pas été déterminée dans ce travail.

- **Apports en protéines :**

- 1- Estimation de l'apport en protéines totales journalières, exprimé en < ou > à *0,8 g/kg/jour* (par rapport au poids réel, même en cas d'excès pondéral)
Le seuil de 0,8 g/kg/j a été choisi en référence aux Apport Nutritionnels Conseillés pour l'apport protéique (European Food Safety Authority).
- 2- Estimation de l'apport en protéines naturelles (apport en PHE).

II-D5. Génétique et test de sensibilité au BH4

- Diagnostic moléculaire réalisé par le laboratoire biochimie et biologie moléculaire du Professeur FRANCOIS (Université d'Anvers), puis au CHU de Nancy (Professeur GUEANT, Docteur NAMOUR).

- Détermination de la sensibilité potentielle au traitement par BH4 à l'aide de la base de données internationale *biopku.org* :

La sensibilité génotypique est considérée comme négative si 100% des cas rapportés sont insensibles.

La sensibilité génotypique est considérée comme positive si 100% des cas rapportés sont sensibles.

La sensibilité génotypique est considérée comme « variable » si des cas sensibles et non sensibles sont rapportés.

La sensibilité génotypique est considérée comme « inconnue » si aucun cas n'est rapporté.

- Test au BH4 : la durée du test (24h, 48h, 60h, 7 jours, un mois) et l'âge de réalisation du test ont évolué au fil du temps. La réponse au test (sensibilité) a été qualifiée selon l'appréciation du clinicien ayant prescrit le test :

Sensibilité partielle : baisse de PHE > 30% lors du test au BH4 en période néonatale, sans normalisation du taux (< 360 µmol/L (6mg/dL))

Insensibilité : baisse de PHE < 30%

IID-6. Situation neurologique

IID-7a : Examen clinique

- Réalisé dans enfance par le médecin pédiatre métabolicien.
- Réalisé à l'âge adulte par le médecin endocrinologue métabolicien. En cas de point d'appel neurologique clinique, examen réalisé par un neurologue.

Items répertoriés : tremblement, hyperréflexie ostéotendineuse simple, signes extrapyramidaux, signes pyramidaux (dont réflexes polycinétiques et/ou diffusés), syndrome cérébelleux, trouble de la marche, neuropathie sensitive (superficielle et/ou profonde) ou motrice.

L'examen neurologique est considéré pour ce travail comme « sans point d'appel » si aucune anomalie n'est signalée par le médecin clinicien parmi les items sus-cités. Il n'est pas toujours précisé dans les courriers si ces anomalies

cliniques ont été recherchées spécifiquement. L'hyperréflexie lorsqu'elle est isolée n'a pas été considérée comme un point d'appel clinique.

IID-7b : Autres items relevés à l'interrogatoire :

- Troubles de la concentration, céphalées, antécédents d'épilepsie.

IID-7c : IRM cérébrale dans l'enfance et à l'âge adulte

- Répartition en trois groupes :

1- IRM normale

2- Hypersignaux de la substance blanche supratentorielle et/ou infratentorielle

3-Autres anomalies

IID-7. Symptômes psychologiques et psychiatriques

Les patients ayant une atteinte psychologique ou psychiatrique sont répartis en deux groupes :

1-Atteinte modérée à grave : traitement psychotrope et/ou anxiolytique, antécédent(s) d'hospitalisation en psychiatrie et/ou de tentative d'autolyse.

2-Atteinte légère : symptômes mais sans traitement ni antécédents modérés à graves

Les sujets pour lesquels nous n'avons pas trouvé la notion de troubles psychiatriques ET dont le traitement ne comprenait pas de médicaments psychotropes ou anxiolytiques étaient considérés comme non atteints sur le plan psychiatrique.

IID-8. Evaluation cognitive

- **Quotient intellectuel (QI)** dans l'enfance :

QI à l'entrée en maternelle (« QI maternelle ») : entre 2 et 5 ans

QI entre en CP / CE1 (« QI CP ») : entre 5 et 9 ans

Différentes échelles ont été utilisées dans l'enfance, donnant soit un quotient développemental pour les enfants les plus jeunes, soit un QI. Nous n'en faisons pas la distinction dans ce travail.

- **QI à l'âge adulte**

Examen réalisé par un neuropsychologue clinique d'un des services de neurologie du CHU de Lille ou par un neuropsychologue du centre d'investigation clinique du CHU de Lille (cohorte ECOPHEN). Les QI ont été réalisés à des âges variables et ont tous déterminés par l'échelle WAIS-IV.

IID-9. Examen neuropsychologique

Examen réalisé par un neuropsychologue clinique d'un des services de neurologie du CHU de Lille ou par un neuropsychologue du centre d'investigation clinique du CHU de Lille (cohorte ECOPHEN).

Fonctions exécutives : considérées anormales si au moins un test anormal ou atteinte décrite dans le compte-rendu. Les tests utilisés pour la cohorte ECOPHEN sont les suivants :

Mémoire des Chiffres (WAIS-IV) : Note standard inférieure ou égale à 5. Une note standard égale à 5 est considérée comme limite, nous l'avons considérée comme anormale.

Trail Making Test : selon les normes GREFFEX 2008.

Fluences verbales sémantiques et lexicales : selon les normes GREFFEX
2008.

IID-9. Paramètres socio-économiques

- Milieu social dans l'enfance : niveau d'éducation des parents (obtention ou non du BAC), PCU dans la fratrie.
- Education : scolarité en classe spécialisée, redoublement, obtention du BAC, niveau d'études supérieures.
- Profession : insertion professionnelle, classe socio-professionnelle, invalidité / bénéficiaires de l'allocation adultes handicapés (AAH) et/ou d'une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH).
- Situation familiale : logement, situation conjugale, enfants.

IID-10. Paramètres nutritionnels à l'âge adulte

- Indice de masse corporelle.
- Hémoglobine, tyrosine, acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine), 25-OH vitamine D, calciurie, vitamines B1, B6, B9 sérique, B12, zinc érythrocytaire ou plasmatique, sélénium, ferritine (reflet de la carence martiale), carnitine totale plasmatique, homocystéine totale plasmatique.

Supplémentations en acides aminés et/ou vitamines et/ou oligoéléments et/ou minéraux précisés au moment de ce bilan.

- Ostéodensitométrie : Ostéopénie si Z-score vertébral et/ou hanche < - 2 ou T-score entre -1 et -2,5. Ostéoporose si T-score vertébral et/ou hanche < -2,5.

II-D12. Comorbidités

- Hypertension artérielle : tension artérielle si TA \geq 140 et/ou 90 mmHg ou en cas de traitement anti-hypertenseur
- Diabète : Glycémie à jeun $>$ 1.26 g/l et/ou traitement antidiabétique
- Surpoids : IMC \geq 25 kg/m², Obésité : IMC \geq 30 kg/m²
- Dyslipidémie : triglycérides $>$ 1,50 g/L à deux reprises et/ou LDL-cholestérol $>$ 1,90 g/L et/ou traitement hypolipémiant

IID-13. Grossesses répertoriées

- Nombre de grossesses menées à terme
- Antécédents de fausse couche spontanée, d'interruption médicale ou volontaire de grossesse
- Cas d'embryofœtopathies phénylcétonuriques avérés

IID-14. Autres pathologies

- Relevé des pathologies notables si elles étaient présentes (par exemple terrain allergique)
- Recherche d'une dysthyroïdie biologique par un dosage de TSH (du fait du risque théorique potentiel de carence en oligoélément (comme l'iode) notamment chez les patients « Régime sans AA » (*cf. paragraphe IID-4*).

II E- Analyse statistique

Sur l'ensemble de la population, les variables quantitatives sont décrites par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles). Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

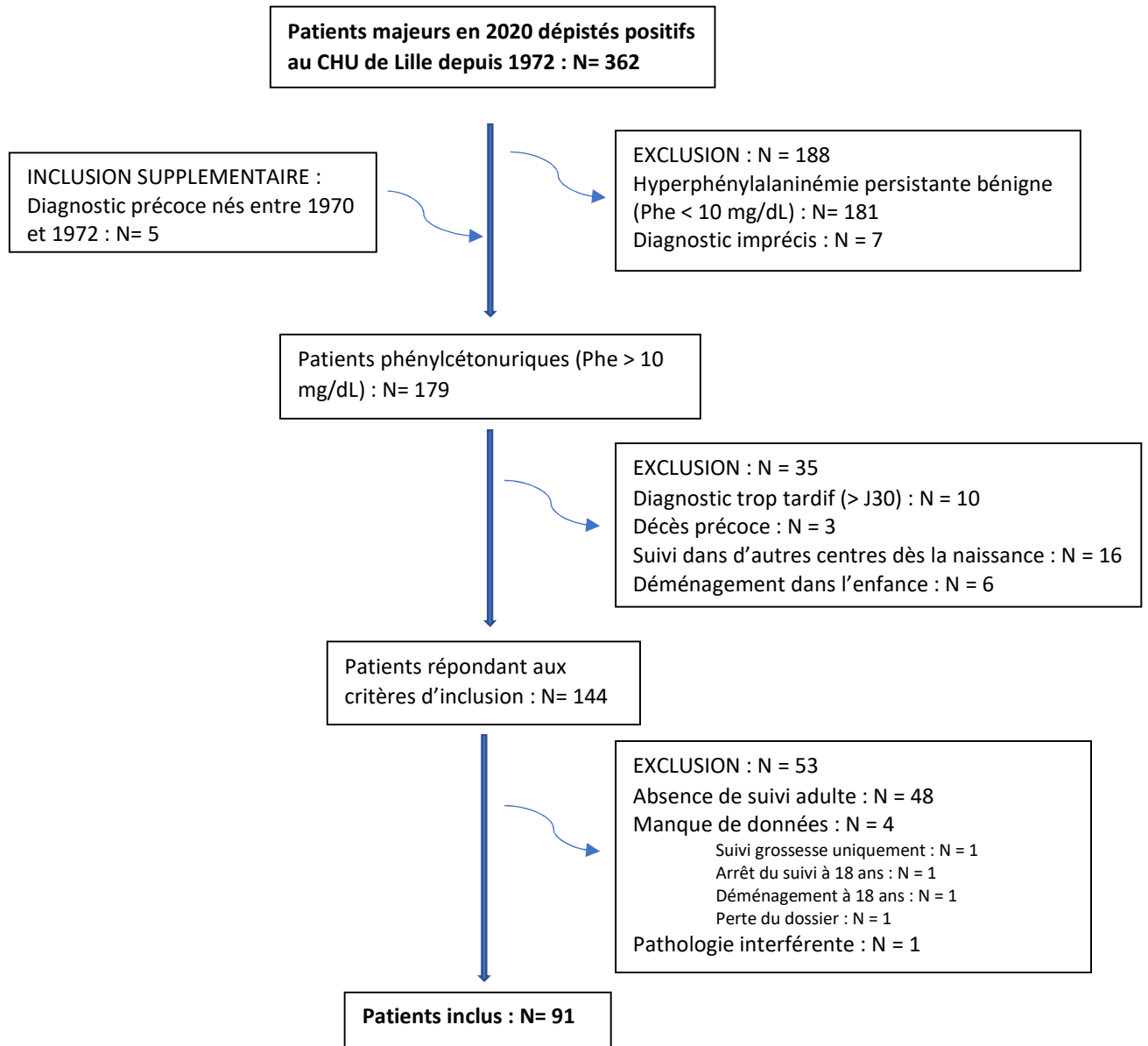
Pour les variables quantitatives, les comparaisons de groupes ont été effectuées à l'aide du test de Mann-Whitney (2 groupes) ou de Kruskal-Wallis (plus de 2 groupes). Les données de chaque groupe sont décrites par les médianes et interquartiles. Pour les variables qualitatives, nous avons employé le test du Chi-square après vérification de l'hypothèse requise (effectifs théoriques supérieurs à 5).

Les associations entre paramètres quantitatifs ont été évaluées et testées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson en cas de distribution normale et de Spearman dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Pour l'association entre les paramètres qualitatifs, nous avons employé le test du Chi-square après vérification des conditions de validité.

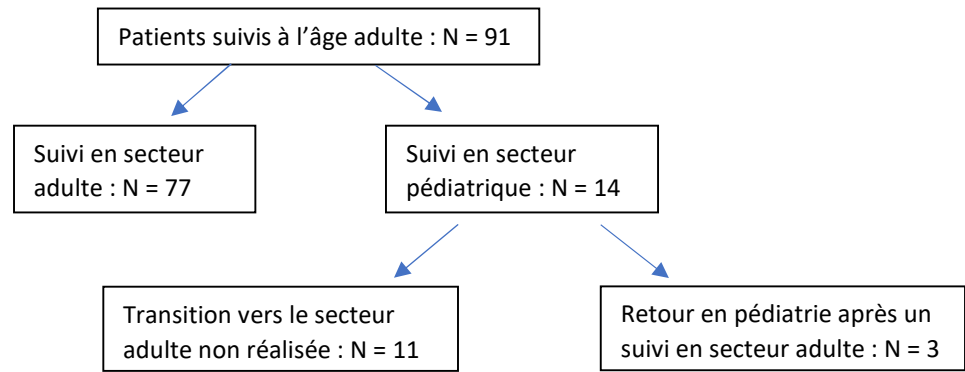
Tous les tests sont bilatéraux et réalisés au risque 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4.

III) RESULTATS

IIIA- Constitution et suivi de la cohorte (Flow Chart 1 et 2)



Flow Chart 1 : Constitution de la cohorte de patients



Flow Chart 2 : Suivi à l'âge adulte

IIIB- Caractéristiques de la cohorte (Tableau 10)

Paramètres	N	Med (Q1 ; Q3)	Pourcentage
Taille de l'effectif	91		
Hommes	31 / 91		34,1 %
Femmes	60 / 91		65,9%
Durée du régime strict : 8 ans	70 / 91		76,9 %
10 ans	21 / 91		23,1 %
Age au « Bilan complet » [ans]		26 (20 ; 34)	
Taux de Phe au « Bilan complet » µmol/L [(mg/dL)]		1133 (900 ; 1260) [18,88 (15,00 ; 21,00)]	
IMC au « Bilan complet » [kg/m ²]		23,8 (21,6 ; 27,7)	
Surpoids	29 / 90		32,2 %
Obésité	15 / 90		16,7 %
Anomalie clinique neurologique	67 / 89		24,7 %
QI à l'âge adulte	26 / 91	78 (69 ; 92)	
Anomalie des fonctions exécutives	18 / 30		60%
Atteinte neuroradiologique (IRM cérébrale)	23 / 25		92 %
Atteinte psychiatrique	39 / 91		42,9%
Niveau BAC	47 / 75		62,7 %
Insertion professionnelle effective	66 / 80		82,5%

Tableau 10 : Caractéristiques principales de la cohorte de patients au moment du « Bilan complet »

IIIC- Equilibre métabolique dans l'enfance

IIIC-1. Diagnostic et instauration du régime

Le régime a été débuté dans les 15 premiers jours de vie pour 34 patients et dans le premier mois pour 46 patients supplémentaires. Onze patients ont débuté le régime au cours du deuxième mois et deux patients après deux mois de vie (délai maximal 94 jours) (*Tableau 11*).

Paramètres	Med (Q1 ;Q3)	N
Jour du dépistage [Jour]	4 (3 ; 15)*	91
Jour du contrôle [Jour]	11 (8,5 ; 16)	91
Taux de dépistage $\mu\text{mol/L}$ [(mg/dL)]	840 (660 ; 1200) [14 (11 ; 20)]**	91
Taux de contrôle $\mu\text{mol/L}$ [(mg/dL)]	2040 (1200-2400) [34 (20 ; 40)]***	91
<i>PCU « classique » : N = 78</i>		
<i>PCU « atypique » : N = 13</i>		
Jour du début du régime [Jour]	15 (10 ; 22)	91

Tableau 11 : Dépistage néonatal et instauration du régime d'exclusion protéique

*Jour maximal de dépistage = J17 ; ** Taux maximal de dépistage : 2400 $\mu\text{mol/L}$ (40 mg/dL) ;

*** Taux maximal de contrôle : 3840 $\mu\text{mol/L}$ (64 mg/dL)

IIIC-2. Durée du régime et taux cibles de PHE dans l'enfance

La durée du régime strict initialement de **8 ans (N = 70)** a été allongée à **10 ans (N = 21)** à partir des années 1993-1994. Les patients qui ont eu une durée du régime de 8 ans ont aujourd'hui entre 27 et 50 ans. Les patients les plus jeunes nés après 1993 ont entre 18 et 26 ans et ont fait 10 ans de régime.

Les taux cibles de PHE ont évolué au fil des années, notamment entre deux groupes de patients nés entre 1979 et 1992 (durée de régime 8 ans) : « Taux cibles » soit entre

480 et 720 $\mu\text{mol/L}$ (8 à 12 mg/dL), soit entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 5 mg/dL) (Tableau 12).

Année de naissance	Taux cibles	Durée du régime strict	N	Age actuel (2020)	Age au « Bilan complet » Moy (min-max)
1970-1992	480 à 720 $\mu\text{mol/L}$ (8-12 mg/dL) OU 120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2- 5 mg/dL)	8 ans	70 N = 48 N = 22	27 à 50 ans	31,6 ans (18-46)
1993-2001	120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2-5 mg/dL)	10 ans	21	18 à 26 ans	20,3 ans (18-25)

Tableau 12 : Evolution de la prise en charge métabolique dans l'enfance

IIIC-3. Elargissement du régime

Evolution du régime entre 8 et 20 ans	N
Elargissement à 8 ans (nés entre 1970 et 1992)	
Elargissement complet rapide	50 / 70
Elargissement complet progressif	20 / 70
Elargissement à partir de 10 ans (nés entre 1993 et 2001)	
Elargissement complet progressif	1 / 21
Elargissement progressif « par étapes »	20 / 21

Tableau 13 : Elargissement du régime

- Les patients avec une durée de régime de 8 ans ont par la suite eu soit un élargissement du régime rapide et complet sur 3 à 6 mois, soit un élargissement progressif pour devenir complet sur moins de 5 ans (Tableau 13).

Il existait par la suite soit un maintien théorique des consignes à l'adolescence et à l'âge adulte, soit aucune consigne particulière (*Tableau 14*).

- Les patients avec une durée de régime de 10 ans ont bénéficié d'un élargissement progressif « par étapes » (apport en protéines naturelles) (*cf. Matériels et Méthodes, page 41*), jusqu'à l'âge de 15 ans, mais certains patients adultes sont restés à une étape (*Tableau 13*). La cible du taux de PHE à ne pas dépasser était de 900 µmol/L (15 mg/dL) avant 15 ans et de 1200 µmol/L (20 mg/dL) avant 20 ans. Après 20 ans, un objectif à l'âge adulte (< 1200 µmol/L (20 mg/dL) n'a été précisé qu'après le début des années 2000 (surtout à partir de 2010). L'étape d'élargissement a été difficile à respecter à l'adolescence dans 52% (11/21) des cas, mais finalement 16/21 des patients issus de ce groupe suivront un « Régime avec AA » à l'âge adulte (*cf. Schéma 5, page 58*).

PHE cible adulte	Année de naissance	Age actuel	N=91**
Avant les années 2000 : Pas de consignes ou < 1500 µmol/L (25 mg/dL)	1970 – 1981	38 – 50 ans	29
Depuis les années 2000 : < 1200 µmol/L (20 mg/dL)*			
Depuis 2018 : < 15 µmol/L (15 mg/dL)			
Avant 2018 : < 1200 µmol/L (20 mg/dL)	1982 – 1999	20 – 38 ans	59
Depuis 2018 < 900 µmol/L (15 mg/dL) Ou < 600 µmol/L (10 mg/dL)			
< 600 µmol/L (10 mg/dL)	2000 – 2001	18 – 20 ans	3

Tableau 14 : Taux cibles théoriques de PHE à l'âge adulte proposés au cours du temps.

* Consignes encore parfois < 1500 µmol/L (25 mg/dL) au début des années 2000. ** Certains patients ont été évalués avant 2018 au cours de ce travail.

IIIC-4. Equilibre métabolique aux âges-clés

Taux de PHE	Med (Q1 ; Q3)	N
1 ^{ère} année	390 (285 ; 510) $\mu\text{mol/L}$ [6,50 (4,75 ; 8,50) mg/dL]	91
3 ^{ème} année	360 (255 ; 525) $\mu\text{mol/L}$ [6,00 (4,25 ; 8,75) mg/dL]	91
6 ^{ème} année	428 (240 ; 555) $\mu\text{mol/L}$ [7,13 (4,00 ; 9,25) mg/dL]	90
10^{ème} année	1095 (705 ; 1260) $\mu\text{mol/L}$ [18,25 (11,75 ; 21,00) mg/dL]	87
15 ^{ème} année	1035 (870 ; 1200) $\mu\text{mol/L}$ [17,25 (14,50 ; 20,00) mg/dL]	79
18 ^{ème} année	1050 (870 ; 1200) $\mu\text{mol/L}$ [17,50 (14,50 ; 20,00) mg/dL]	71
25 ^{ème} année	1095 (930 ; 1211) $\mu\text{mol/L}$ [18,25 (15,50 ; 20,19) mg/dL]	54
35 ^{ème} année	1154 (844 ; 1305) $\mu\text{mol/L}$ [19,23 (14,06 ; 21,75) mg/dL]	31
« Bilan complet »	1133 (900 ; 1260) $\mu\text{mol/L}$ [18,88 (15,00 ; 21,00) mg/dL]	88

Tableau 15 : Equilibre métabolique (médiane des médianes de chaque patient par année-clé)

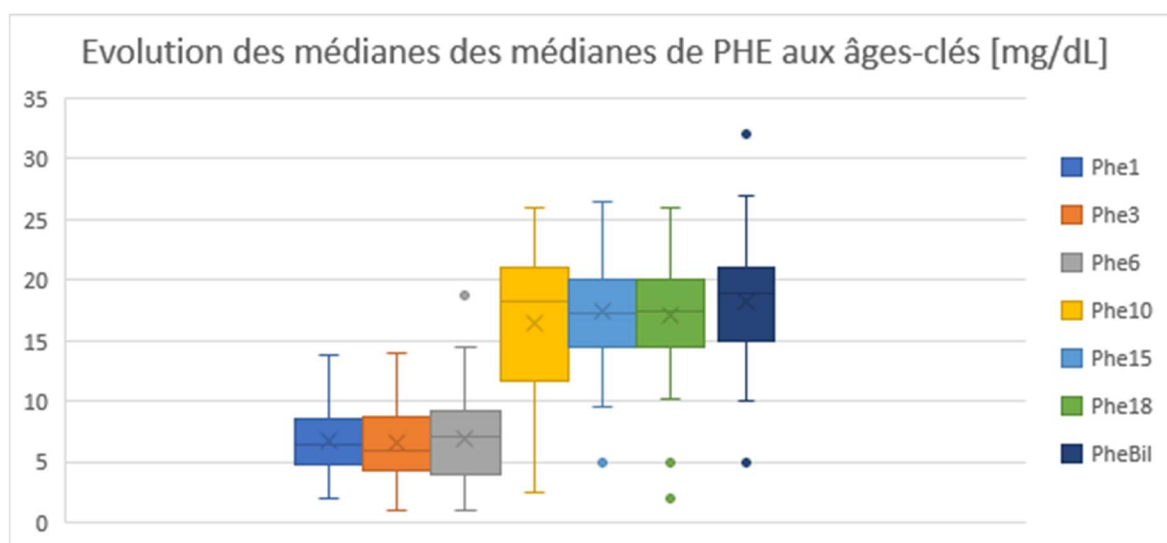


Schéma 4 : Médianes des médianes de PHE aux âges-clés

On rappelle que l'âge médian de réalisation du « Bilan complet » était de 26 ans (20 ; 34), entre l'âge minimal de 18 ans et maximal de 46 ans.

Il existe une élévation de la médiane des taux de PHE à partir de 10 ans, au moment de l'élargissement du régime (*Tableau 15, Schéma 4*).

IIID- Génétique et détermination de la réponse thérapeutique

IIID-1. Génotype

Dans notre cohorte, 88 patients ont bénéficié d'une étude génétique. Dans 71 cas, les deux mutations ont été mises en évidence, dans 15 cas une seule mutation a été trouvée et dans deux cas, aucune mutation n'a pu être mise en évidence.

IIID-2. Test au BH4

Cinquante-sept patients ont bénéficié d'un test de sensibilité au BH4 avec 78 tests réalisés (1 à 4 par patient). Les tests ont été réalisés à des âges variables entre 10 jours et 38 ans (*Tableau 16*) et avec durée variable entre 24 heures et un mois. **Dans notre cohorte, 14% (8/57) des patients sont sensibles** (sensibilité complète : N=3/8, sensibilité partielle : N=5/8).

Age de réalisation du premier test au BH4	N = 57
Période néonatale jusqu'à 1 mois	14
Enfance entre 1 mois et 10 ans	8
Adolescence entre 11 et 18 ans	18
Age adulte > 18 ans	17

Tableau 16 : Ages de réalisation du test au BH4

IIID-3. Prise en charge en pratique

Résultat du test au BH4	Sensibilité géotypique	Conduite à tenir	N
Réponse insensible	Insensible ou variable	Pas de traitement	49 / 57
Réponse sensible	--	Traitement	8 / 57
Test au BH4 non indiqué			
	Insensible	Pas d'indication à tester, pas de traitement	3 / 91
	Sensible	Pas d'indication à tester, traitement d'épreuve	2 / 91
Test au BH4 indiqué			
	Variable ou inconnue	A tester	29 / 91

Tableau 17 : Conduite à tenir selon la sensibilité géotypique et/ou test au BH4

- 1- Nous pouvons distinguer cinq groupes de patients selon le statut soit du génotype, soit du test au BH4 (Tableau 17). Notons que plus d'un quart des patients présente une sensibilité géotypique variable ou inconnue et restent à tester.
- 2- Parmi les 8 patients qui présentent une sensibilité au BH4 objectivée par le test, 6 sont actuellement traités. Un patient a été testé sensible dans l'enfance, mais sans mise en place de traitement et un patient a souhaité arrêter le traitement. Parmi les patients actuellement traités, un patient ne suit plus de régime, les autres patients ont gardé des consignes de régime, mais peu restrictives sur l'apport en protéines naturelles.

III-E- Régime et équilibre métabolique à l'âge adulte

III-E-1. Les différents types de régimes

La population adulte se répartit en trois groupes selon le régime suivi au moment « Bilan complet » (cf. *Matériels et Méthodes*, pages 42-43).

Type de régime	N = 91	Pourcentage
« Pas de régime »	N = 30	33,0%
« Régime sans AA »	N = 29	31,9 %
« Régime avec AA » *	N = 32	35,2 %

Tableau 18 : Les trois situations prépondérantes du régime à l'âge adulte

AA = acides aminés

* Dans certains cas un glycomacropeptide (enrichi en AA) se substitue ou s'associe aux mélanges d'AA classiques.

Dans notre cohorte, 67% (N=61/91) des patients suivent un « Régime » avec ou sans AA au moment de la réalisation du « Bilan complet ». La proportion de patients poursuivant le « Régime avec AA » à l'âge adulte est plus élevée parmi les patients ayant eu une durée du régime strict de 10 ans (76% versus 23% dans le groupe 8 ans) (Schéma 5).

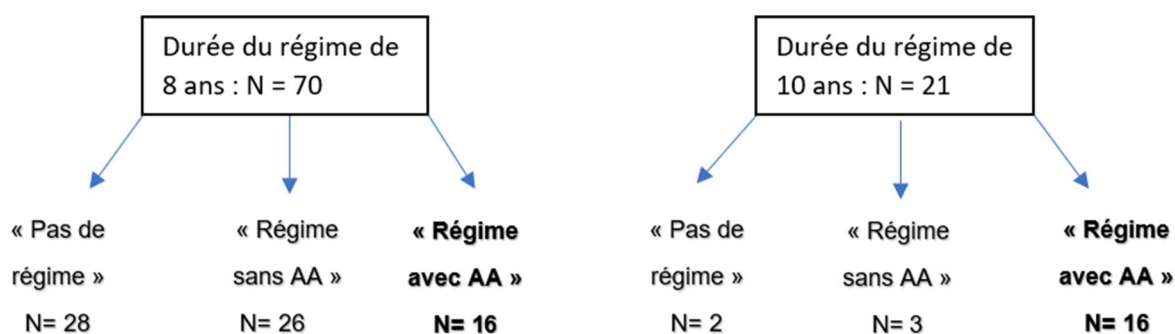


Schéma 5 : Répartition du type de régime à l'âge adulte au moment du « Bilan complet » selon la durée du régime dans l'enfance

Depuis la réalisation du « Bilan complet », seize patients supplémentaires ont repris un « Régime » avec ou sans AA. Le délai de la reprise du régime avant la réalisation du « Bilan complet » est très variable (de quelques mois à plus de 10 ans) et parfois fluctuante (entrecoupée de périodes d'arrêt du régime).

III E-2. Equilibre métabolique à l'âge adulte

	Taux de PHE au « Bilan complet » Med (Q1 ; Q3)	p-value
Femmes	1050 (840 ; 1230) $\mu\text{mol/L}$ [17,5 (14 ; 20,5) mg/dL]	p = 0,08
Hommes	1155 (1020 ; 1320) $\mu\text{mol/L}$ [19,3 (17 ; 22) mg/dL]	

Tableau 19 : Taux de PHE au « Bilan complet » selon le genre

- 1- Les taux de PHE au moment du « Bilan complet » sont plus bas chez les femmes que chez les hommes, mais cette différence n'est pas significative (*Tableau 19*).
- 2- Il n'y a pas de corrélation significative entre les taux de PHE au moment du « Bilan complet » et l'âge du patient (coefficient de corrélation 0,065, $p=0,55$)
- 3- Les taux de PHE au moment du « Bilan complet » sont un peu plus bas chez les patients suivant un « Régime », en particulier « Régime avec AA », que chez les patients dans le groupe « Pas de régime », mais cette différence n'est pas significative (*Tableau 20*).

	Taux de PHE au « Bilan complet » Med (Q1 ; Q3)	p-values
« Pas de régime »	1200 (855 ; 1380) $\mu\text{mol/L}$ [20,0 (14,3 ; 23,0) mg/dL]	« Pas de régime », « Régime sans AA » et Régime avec AA » : p=0,21
« Régime sans AA »	1140 (930 ; 1260) $\mu\text{mol/L}$ [19,0 (15,5 ; 21,0) mg/dL]	« Pas de régime » et « Régime sans AA » : p=0,41
« Régime avec AA »	1050 (855 ; 1176) $\mu\text{mol/L}$ [17,5 (14,3 ; 19,6) mg/dL]	« Pas de régime » et « Régime avec AA » : p=0,09 « Régime sans AA » et « Régime avec AA » : p=0,43

Tableau 20 : Médianes des taux de PHE au « Bilan complet » en fonction du régime suivi à l'âge adulte

- 4- Les **taux de PHE à l'âge de 15 ans** sont **significativement moins élevés** chez les patients de **moins de 25 ans (qui ont fait 10 ans de régime strict** avec élargissement « par étapes ») que chez les patients de plus de 25 ans (**qui ont fait 8 ans de régime strict** avec élargissement complet) ($p < 0,0001$).
- 5- Les **taux de PHE à l'âge de 15 ans** sont également **significativement moins élevés** chez les patients de **moins de 40 ans qui ont eu des taux cibles de PHE < 20 mg/dL** à l'âge adulte **que chez les patients de plus de 40 ans qui ont eu des taux cibles de PHE < 25 mg/dL** à l'âge adulte ($p=0,010$).

III E-3. Apport protéique selon le régime déclaré

Parmi les 30 patients déclarant « ne pas faire de régime », neuf ont un apport de protéines totales en-deçà du seuil de 0,8 g/kg/j, avec même un apport minimal annoncé très bas à 11 g de protéines naturelles chez l'un d'entre eux lors d'une

enquête en consultation. Cependant, l'apport en protéines naturelles est franchement plus élevé que celui des patients suivant un « Régime » avec ou sans prise d'AA.

Chez les patients sous « Régime avec AA », on constate que l'apport en protéines naturelles est le plus bas, comme attendu, mais cette baisse de l'apport est insuffisamment compensée par les AA : apport protéique total < 0,8 g/kg/j chez plus de la moitié d'entre eux (18/32) (*Tableau 21*).

Apports journaliers	Pas de régime N = 30	Régime sans AA N = 29	Régime avec AA N = 32	Tous les patients N = 91
Protéines totales ≤ 0,8 g/kg/j*	9	15	18	42 (56%)
PHE [mg/j] (Moy (min-max))	3385 +/- 1770 (585-7070)	2058 +/- 852 (640-4200)	1504 +/- 835 (240-3600)	
Protéines naturelles [g/j] (Moy (min-max))	67 +/- 35 (11-141)	41 +/- 17 (12,8-84)	30 +/- 17 (5-72)	

Tableau 21 : Apports protéiques selon le régime à l'âge adulte

*apport en g/kg/jour pour le poids réel du patient, même en cas d'excès pondéral (IMC inversé non utilisé). Protéines totales = Protéines naturelles + Protéines de substitution (= AA ou « Equivalents protidiques »)

IIIF- Atteinte neurocognitive et psychiatrique

IIIF-1. Atteinte neurologique

Presque un quart des patients présentent un examen clinique neurologique anormal. Des associations entre plusieurs signes neurologiques sont fréquentes, notamment entre le tremblement et l'hyperréflexie ostéotendineuse avec ou sans signe d'irritation pyramidale.

Sur le plan neuroradiologique, l'IRM est le plus souvent anormale avec des anomalies supratentorielles dans l'enfance et une extension infratentorielle plus fréquente à l'âge adulte. L'IRM à l'âge adulte n'a été réalisée uniquement sur point d'appel neurologique (Tableau 22).

Atteinte neurologique	Pourcentage	N
<i>Examen clinique neurologique</i>		
Examen sans point d'appel	75,3 %	67 / 89
dont hyperréflexie simple isolée	17,9 %	12 / 67
Examen anormal	24,7 %	22 / 89
Tremblement	21,4 %	19 / 89
Signes pyramidaux	5,6 %	5 / 89
Syndrome cérébelleux	4,5 %	4 / 89
Trouble de la marche	4,5 %	4 / 89
Neuropathie *	4,5 %	4 / 89
Signes extrapyramidaux	0 %	0 / 89
Atteinte neuro-ophtalmologique	1,1 %	1 / 89
Epilepsie	1,1 %	1 / 89
<i>Symptômes neurologiques</i>		
Céphalées récurrentes / Migraine	16,5 %	15 / 91
Troubles de la concentration	27,1 %	19 / 70
<i>Atteinte neuroradiologique</i>		
IRM cérébrale en pédiatrie		8
Normale		0 / 8
Atteinte supratentorielle	87,5 %	7 / 8
Atteinte supra- et infratentorielle		1 / 8
Autre anomalie **		1 / 8
IRM cérébrale à l'âge adulte		25
Normale	8 %	2 / 25
Anormale	92%	23 / 25
Atteinte supratentorielle	69,6 %	16 / 23
Atteinte supra- et infratentorielle	30,4 %	7 / 23
Autre anomalie ***		1 / 23

Tableau 22 : Atteinte neurologique de nos patients

*Neuropathie : 2 canaux carpiens, 1 polyradiculonévrite chronique, 1 neuropathie mixte ; ** Anomalie IRM pédiatrique : amincissement du corps calleux ; *** Anomalie IRM adulte : Aspect de neuropathie optique

Influence de la durée du régime, de l'équilibre métabolique et de la cible de PHE pendant le régime strict de l'enfance :

- 1- La présence de troubles neurologiques à l'âge adulte semble plus élevée parmi les patients ayant suivi pendant 8 ans le régime strict pendant l'enfance par rapport à ceux ayant suivi le régime pendant 10 ans, mais cette différence n'est pas significative, possiblement en raison de la faible taille de l'effectif (*Tableau 23*).

	Durée du régime strict : 8 ans	Durée du régime strict : 10 ans	p-value
Atteinte neurologique	19 / 70 (27,1 %)	3 / 21 (14,2 %)	0,25

Tableau 23 : Atteinte neurologique selon la durée du régime strict dans l'enfance

- 2- Il existe cependant une **présence de troubles neurologiques significativement plus élevée (31,8 %) chez les patients de plus de 25 ans** par rapport aux patients de moins de 25 ans (12,5 %) ($p=0,045$).
- 3- **Les taux de PHE dans l'enfance à 1 an, à 3 ans, à 10 ans et à 15 ans sont significativement plus élevés chez les patients présentant des troubles neurologiques cliniques par rapport aux patients sans point d'appel neurologique** (*Tableau 24*).
- 4- Le taux de PHE au moment du « Bilan complet » n'est statistiquement pas lié au statut neurologique.

	Sans point d'appel neurologique	Atteinte neurologique	p-value
PHE 1^{ère} année	390 (270 ; 450)	480 (378 ; 540)	0,009
[μ mol/L (mg/dL)]	[6,5 (4,5 ; 7,5)]	[8,0 (6,3 ; 9,0)]	
PHE 3^{ème} année	360 (240 ; 480)	498 (300 ; 600)	0,054
[μ mol/L (mg/dL)]	[6,0 (4,0 ; 8,0)]	[8,3 (5,0 ; 10,0)]	
PHE 6 ^{ème} année	420 (240 ; 540)	480 (240 ; 600)	0,17
[μ mol/L (mg/dL)]	[7,0 (4,0 ; 9,0)]	[8,0 (4,0 ; 10,0)]	
PHE 10^{ème} année	1020 (618 ; 1230)	1200 (1038 ; 1320)	0,037
[μ mol/L (mg/dL)]	[17,0 (10,3 ; 20,5)]	[20,0 (17,3 ; 22,0)]	
PHE 15^{ème} année	990 (840 ; 1200)	1140 (1080 ; 1320)	0,014
[μ mol/L (mg/dL)]	[16,5 (14,0 ; 20,0)]	[19,0 (18,0 ; 22,0)]	
PHE 18 ^{ème} année	1038 (870 ; 1140)	1140 (990 ; 1260)	0,11
[μ mol/L (mg/dL)]	[17,3 (14,5 ; 19,0)]	[19,0 (16,5 ; 21,0)]	
PHE « Bilan complet »	1086 (900 ; 1218)	1140 (858 ; 1320)	0,73
[μ mol/L (mg/dL)]	[18,1 (15,0 ; 20,3)]	[19,0 (14,3 ; 22,0)]	

Tableau 24 : Association entre le contrôle métabolique et l'atteinte neurologique clinique

5- Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la présence de troubles neurologiques à l'âge adulte selon le taux cible de PHE entre 2 et 5 mg/dL ou entre 8 et 12 mg/dL pour les patients ayant suivi un régime strict pendant 8 ans. On constate toutefois que les patients du groupe avec le taux cible le plus élevé (8-12 mg/dL) présentent une atteinte neurologique proportionnellement plus importante (Tableau 25).

	PHE cible :	PHE cible :	p-value
	480-720 μmol/L	120-300 μmol/L	
	(8-12 mg/dL)	(2-5 mg/dL)	
Atteinte neurologique	14 / 45 (31,1 %)	5 / 24 (20,8 %)	0,36

Tableau 25 : Atteinte neurologique selon les taux cibles de PHE entre 0 et 8 ans

IIIF-2. Evaluation cognitive et neuropsychologique

	Cohorte globale N=91	Patients ECOPHEN N= 21	Patients hors ECOPHEN N= 9
QI (Med (Q1 ; Q3))			
« QI maternelle »	101 (94 ; 109) N=46	104 (98 ; 111) N=13	86 (80 ; 90) N=5
« QI CP »	99 (91 ; 104) N=36	94 (91 ; 101) N=10	87 (85 ; 90) N=6
« QI adulte »	78 (69 ; 92) N=26	90 (71 ; 95) N=21	68 (67 ; 72) N=5
Atteinte des fonctions exécutives (%)	60% (18/30)	52,4% (11/21)	77,8% (7/9)

Tableau 26 : Résultats du QI à différents âges et atteinte dysexécutive

Neuf patients ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique en dehors de l'étude ECOPHEN. L'évaluation a été réalisée entre 19 et 40 ans (âge moyen 28 ans) en raison d'un point d'appel neurologique clinique. Le QI à l'âge adulte est plus bas dans ce groupe et l'atteinte dysexécutive est proportionnellement plus fréquente que dans le groupe ECOPHEN (patients de la cohorte inclus dans l'étude observationnelle nationale) (Tableau 26). L'évaluation neuropsychologique systématique dans le cadre de l'étude ECOPHEN a été réalisée chez 21 patients âgés de 18 à 38 ans (moyenne 26,6 ans). L'atteinte dysexécutive est détaillée dans le Tableau 27.

Fonction exécutive	Test utilisé	Pourcentage de patients déficitaires	N
Total		52,4 %	11 / 21
Mémoire de travail	Mémoire des chiffres	18,2 %	2 / 11
Flexibilité mentale	Trail making test	36,4 %	4 / 11
Planification	Fluences verbales	72,7 %	8 / 11

Tableau 27 : Troubles des fonctions exécutives dans la cohorte ECOPHEN

Y a-t-il un lien entre l'atteinte dysexécutive et l'atteinte neurologique ?

Au total, 60% des patients testés (18/30) ont présenté des troubles dysexécutifs.

On constate que 56% de ces patients avec atteinte dysexécutive ont également une atteinte neurologique, alors que 44 % d'entre eux n'ont pas de point d'appel neurologique (*Tableau 28*).

	Absence de troubles dysexécutifs (N = 12)	Troubles dysexécutifs (N = 18)
Atteinte neurologique	5 / 12 (42 %)	10 / 18 (56 %)
Sans point d'appel neurologique	7 / 12 (58 %)	8 / 18 (44 %)

Tableau 28 : Association entre troubles dysexécutifs et atteinte neurologique

Y a-t-il une corrélation entre l'équilibre métabolique et 1- le QI à différents âges ; 2- l'atteinte des fonctions exécutives à l'âge adulte ?

	« QI maternelle »	« QI CP »	« QI adulte »
PHE 1 ^{ère} année	-0,21 (p=0,16)	-0,23 (p=0,16)	-0,16 (p=0,44)
PHE 3 ^{ème} année	-0,21 (p=0,16)	-0,28 (p=0,10)	0,10 (p=0,62)
PHE 6 ^{ème} année		-0,48 (p=0,003)	-0,23 (p=0,26)
PHE 10 ^{ème} année			-0,39 (p=0,055)
PHE 15 ^{ème} année			-0,24 (p=0,28)
PHE 18 ^{ème} année			-0,25 (p=0,28)
PHE « Bilan complet »			-0,26 (p=0,20)

Tableau 29 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre l'équilibre métabolique et le QI à différents âges

- 1- Il existe une **corrélation négative** entre le « **QI CP** » et les **taux de PHE** de la **6^{ème} année de vie**, de manière **significative** (coefficient de corrélation – 0,48, $p = 0,003$) (*Tableau 29*).
- 2- La corrélation négative entre le « **QI adulte** » et le taux de PHE au cours de la **10^{ème} année de vie** est à la limite de la significativité (*Tableau 29*).
- 3- Le QI à l'entrée en maternelle est significativement associé au QI en CP (coefficient de corrélation 0,54, $p = 0,003$).
- 4- Concernant les patients avec une durée de régime strict de 8 ans : les médianes du « **QI CP** » et du « **QI adulte** » sont plus basses en cas de taux cibles de PHE entre 480 et 720 $\mu\text{mol/L}$ (8 et 12 mg/dL) par rapport aux taux cibles plus bas entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 et 5 mg/dL), sans toutefois que cette différence ne soit significative (*Tableau 30*).

Cibles PHE	480 à 720 $\mu\text{mol/L}$ (8 à 12 mg/dL)	120 à 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 5 mg/dL)	p-value
« QI CP »	94,0 (90,0 ; 104,0)	105,5 (97,5 ; 115,5)	0,087
Med (Q1 ;Q3)	(N=27)	(N=8)	
« QI adulte »	72,0 (68,0 ; 92,0)	90,0 (78,0 ; 68,0)	0,32
Med (Q1 ;Q3)	(N=17)	(N=7)	

Tableau 30 : QI pédiatrique et adulte selon les taux cibles de PHE (durée du régime strict de 8 ans)

- 5- Aucun lien significatif entre le QI à l'âge adulte et les QI à l'âge pédiatrique n'a pu être démontré.
- 6- Le QI à l'âge adulte est plus bas, à la limite de la significativité, chez les patients présentant un taux de PHE au « **Bilan complet** » > 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) par rapport à ceux présentant un taux < 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) (*Tableau 31*).

	PHE <900 µmol/L (15 mg/dL) au « Bilan complet »	PHE >900 µmol/L (15 mg/dL) au « Bilan complet »	p-value
QI adulte	97,5 (89,0 ; 104,5)	73,5 (68 ; 92)	0,055
Med (Q1 ; Q3)	(N=4)	(N=22)	

Tableau 31 : QI à l'âge adulte selon le contrôle métabolique concomitant (PHE au «Bilan complet »)

7- Il n'a pas été mis en évidence de lien entre les taux de PHE à tout âge et la présence de troubles des fonctions exécutives chez les 30 patients testés.

IIIF-3. Atteinte psychologique et psychiatrique

Atteinte psychologique et/ou psychiatrique	Pourcentage	N = 91
Absence d'atteinte	57,1 %	52
Atteinte présente	42,9 %	39
Anxiété	24,2 %	22
Troubles du sommeil	19,8 %	18
Dépression	13,2 %	12
Irritabilité / Nervosité	11 %	10
Impulsivité / Troubles du comportement	7,7 %	7
Addiction	2,2 %	2
Fatigue chronique	2,2 %	2
TCA	1,1 %	1
Délire	1,1 %	1
TOC	1,1 %	1

Tableau 32 : Atteintes psychologiques et psychiatriques repérées au sein de la cohorte

Parmi les patients avec atteinte psychiatrique, 10/39 (25,6%) ont une présentation modérée à grave (*cf. Matériels et Méthodes, page 45*). L'association de plusieurs problèmes psychologiques ou psychiatriques est fréquente et intriquée (notamment

l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil) (*Tableau 32*). Parmi les patients avec atteinte psychiatrique ou psychologique, la majorité (62%) n'ont pas d'atteinte neurologique clinique (*Tableau 33*).

	Atteinte psychiatrique et/ou psychologique	
	Atteinte (N=39) *	Absence (N= 52)
Atteinte neurologique		
Atteinte (N = 22)	13 / 39 (38 %)	9 / 52 (17 %)
Sans point d'appel (N=67)	24 / 39 (62 %)	43 / 52 (83 %)

Tableau 33 : Association de troubles neurologiques et psychiatriques et/ou psychologiques

**atteinte neurologique inconnue pour deux patients avec atteinte psychiatrique*

Y a-t-il un lien entre l'équilibre métabolique et l'atteinte psychiatrique et/ou psychologique ?

- 1- Une association significative a été mise en évidence entre la présence d'une **atteinte psychiatrique et/ou psychologique repérée et le taux de PHE pendant la troisième année de vie ($p=0,002$)**.
- 2- La durée du régime strict dans l'enfance (8 ans versus 10 ans) n'est pas associée à la survenue de cette atteinte psychiatrique ou psychologique ($p=0,62$).
- 3- Aucun indicateur de l'équilibre métabolique à l'âge adulte n'a été associé au statut psychiatrique et/ou psychologique (*Tableau 34*).

Med PHE (Q1;Q3)	Absence d'atteinte psychiatrique/psychol.	Atteinte psychiatrique/psychol.	p-value
PHE 1 ^{ère} année [µmol/L (mg/dL)]	390 (278 ; 510) [6,5 (4,6 ; 8,5)]	390 (300 ; 525) [6,5 (5,0 ; 8,8)]	0,54
PHE 3^{ème} année [µmol/L (mg/dL)]	323 (218 ; 435) [5,4 (3,6 ; 7,3)]	450 (330 ; 600) [7,5 (5,5 ; 10,0)]	0,002
PHE 6 ^{ème} année [µmol/L (mg/dL)]	420 (240 ; 540) [7,0 (4,0 ; 9,0)]	458 (270 ; 540) [7,6 (4,5 ; 9,0)]	0,54
PHE 10 ^{ème} année [µmol/L (mg/dL)]	1118 (780 ; 1260) [18,6 (13,0 ; 21,0)]	1050 (702 ; 1215) [17,5 (11,8 ; 20,3)]	0,85
PHE 15 ^{ème} année [µmol/L (mg/dL)]	990 (885 ; 1200) [16,5 (14,8 ; 20,0)]	1088 (810 ; 1245) [18,1 (13,5 ; 20,8)]	0,74
PHE 18 ^{ème} année [µmol/L (mg/dL)]	990 (870 ; 1140) [16,5 (14,5 ; 19,0)]	1118 (923 ; 1230) [18,6 (15,4 ; 20,5)]	0,10
PHE « Bilan complet » [µmol/L (mg/dL)]	1050 (885 ; 1200) [17,5 (14,8 ; 20,0)]	1140 (900 ; 1320) [19,0 (15,0 ; 22,0)]	0,36

Tableau 34 : Association entre le contrôle métabolique et l'atteinte psychologique ou psychiatrique à l'âge adulte

III G- Milieu socio-économique

III G-1. Milieu familial

Il existe une PCU dans la fratrie chez 30,7% (28/91) de nos patients.

Vingt-deux sur 32 (68,8%) des patients ayant obtenu le bac ont au moins un des deux parents bacheliers, contre 3/22 (13,6%) des patients n'ayant pas obtenu le bac.

III G-2. Scolarité, vie professionnelle et familiale

1- Parmi les patients, 19% étaient scolarisés dans des classes spécialisées en raison de dyslexie, de troubles du comportement ou de difficulté globale des apprentissages. La plupart des patients présentent une bonne insertion professionnelle (*Tableau 35*).

Paramètres	Pourcentage	N
Scolarité		
Scolarité normale	81,1%	60 / 74
Redoublement	30,0%	18 / 60
Scolarité anormale (SEGPA, PAI..)	18,9%	14 / 74
Diplôme obtenu		
Baccalauréat obtenu	62,7%	47 / 75
dont BAC PRO	29,8%	14 / 47
Diplôme d'enseignement supérieur	66,0%	31 / 47
Vie professionnelle		
Insertion professionnelle effective	77,5 %	62 / 80
Catégorie socio-professionnelle		
CSP 3 (<i>cadres et prof. intellectuelles supérieures</i>)	6,5 %	4 / 62
CSP 4 (<i>professions intermédiaires</i>)	16,1 %	10 / 62
CSP 5 (<i>employés</i>)	53,2 %	33 / 62
CSP 6 (<i>ouvriers</i>)	14,5 %	9 / 62
Etudiants	9,7 %	6 / 62
Pas d'insertion professionnelle	12,5 %	10 / 80
Milieu protégé		
Milieu protégé	10 %	8 / 80
AAH	--	6
RQTH	--	4
Invalidité	--	1
Situation familiale		
Célibataire	21,3 %	17 / 80
Enfants	59,8 %	52 / 87
Logement indépendant	83,1 %	64 / 77

Tableau 35 : Scolarité, insertion professionnelle et situation familiale

- 2- Les médianes des taux de PHE sont plus basses à tous les âges chez les patients titulaires du BAC par rapport à ceux sans BAC. Cette différence est significative pour les taux de PHE pendant la 1^{ère} ($p=0,005$), la 3^{ème} ($p=0,001$), la 6^{ème} ($p=0,002$) année de vie et au moment du « Bilan complet » ($p=0,04$).
- 3- Parmi les patients âgés < 25 ans (durée du régime strict de 10 ans), 70% ont obtenu le BAC, tandis que seulement 58% des patients âgés > 25 ans (durée du régime strict de 8 ans) l'ont obtenu, mais cette différence n'est pas significative ($p=0,28$).
- 4- Concernant l'**insertion professionnelle**, seul le taux de PHE au moment du « **Bilan complet** » est **significativement plus bas** chez les patients avec insertion professionnelle par rapport aux patients non insérés ($p=0,045$).
- 5- Dans notre cohorte, 21,3% (17/80) des patients sont célibataires sans enfants, dont 17,7% ont plus de 40 ans.

IIIH- Statut nutritionnel et osseux

IIIH-1. Anémie, carences en vitamines et oligoéléments

Malgré des carences fréquentes en fer et en vitamine B12, aucun patient n'a présenté d'anémie au « Bilan complet » (*Tableau 36*). L'élévation de l'homocystéine trouvée chez six patients est restée modérée (< 30 $\mu\text{mol/l}$) sauf pour un patient (55 $\mu\text{mol/L}$) : quatre patients présentaient une carence en B12 isolée, deux patients une carence en B12 et un tabagisme.

Carences	Pourcentage	N
Tyrosine	44,7 %	34 / 76
Acides aminés ramifiés	49,3 %	35 / 71
Anémie	0%	0 / 74
Fer (ferritine)	21,1 %	16 / 76
Zinc	14,7 %	10 / 68
Sélénium	12,7 %	9 / 71
Vitamine B12	50 %	39 / 78
Hyperhomocytéinémie	19,4 %	6 / 31
Vitamine B1	1,6 %	1 / 61
Vitamine B6	6,5 %	3 / 46
Vitamine B9	1,3 %	1 / 77
Vitamine D	62 %	49 / 79
Carnitine	5,4 %	3 / 56

Tableau 36 : Carences en acides aminés, vitamines et oligoéléments.

Régime ^{Carence}	Tyrosine (N=34/76)	AA ramifiés (N=35/71)	Zinc (N=10/68)	Sélénium (N=9/71)	Vit. B12 (N=39/78)	Fer (N=16/76)
« Pas de régime » N=30	23,3 % (8 / 34)	28,6 % (10 / 35)	10 % (1 / 10)	0 % (0 / 9)	30,8 % (12 / 39)	25 % (4 / 16)
« Régime sans AA » N=29	44,1 % (15 / 34)	25,7 % (9 / 35)	50 % (5 / 10)	22,2 % (2 / 9)	41,0 % (16 / 39)	18,8 % (3 / 16)
« Régime avec AA » N=32	32,4 % (11 / 34)	45,7 % (16 / 35)	40 % (4 / 10)	77,8 % (7 / 9)	28,2 % (11 / 39)	56,3 % (9 / 16)

Tableau 37 : Carences par type de régime à l'âge adulte.

Rappel : Les mélanges d'AA (ou GMP) sont enrichis en vitamines, minéraux et oligoéléments.

- 1- La carence en tyrosine est proportionnellement plus importante chez les patients sous « Régime », y compris avec prise d'AA, que chez les patients dans le groupe « Pas de régime » (Tableau 37).

- 2- La carence en AA ramifiés est plus fréquente chez les patients sous « Régime avec AA » que chez les patients sous « Régime sans AA » ou dans le groupe « Pas de régime », sans caractère significatif.
- 3- La carence en zinc, sélénium et fer est proportionnellement plus importante chez les patients sous « Régime », même avec prise d'AA, que chez les patients du groupe « Pas de régime ».
- 4- Les patients sous « Régime sans AA » sont significativement plus carencés en **vitamine B12** par rapport à ceux sous « Régime avec AA » ($p=0,049$) (Tableau 38). Notons que l'apport en vitamine B12 en sus du mélange d'AA concernait 5/32 des patients sous « Régime avec AA » au moment du bilan.

	« Régime sans AA »	« Régime avec AA »	p-value
Carence en AA ramifiés	37,5 %	61,54 %	0,09
Carence en tyrosine	57,7 %	37,9 %	0,14
Carence en vitamine B12	61,5 %	35,5 %	0,049
Carence en fer	12,5 %	30 %	0,12
Carence en zinc	21,7 %	14,3 %	0,49
Carence en sélénium	9,1 %	22,6 %	0,20
Carence en vitamine D	69,2 %	54,8 %	0,27

Tableau 38 : Carences en vitamines et oligoéléments chez les patients adultes sous régime restrictif, avec ou sans prise d'AA

IIIH-2. Statut osseux

Une baisse de la densité osseuse est présente chez 24,4% (11/45) des patients, dont trois ostéoporoses et huit ostéopénies.

- 1- La **tolérance en PHE à l'âge de 3 ans** est **significativement plus élevée** chez les patients avec une **ostéodensitométrie (DMO) normale** que chez les patients présentant une déminéralisation osseuse (*Tableau 39*).

	DMO normale	DMO anormale	p-value
Tolérance en PHE à 3 ans [mg/j] Med (Q1 ; Q3)	319,5 (280,0 ; 360,0)	265,0 (240,0 ; 320,0)	0,039

Tableau 39 : Lien entre la tolérance en PHE et le statut osseux

- 2- Une déminéralisation osseuse existe plus fréquemment chez les patients sous « Régime avec AA » (9/26 = 34,7%) que chez les patients sous « Régime sans AA » (1/11 = 9,1%), mais la différence n'est pas significative ($p=0,11$).
- 3- Une déminéralisation osseuse est plus fréquente chez les patients ayant un apport en protéines totales < 0,8 g/kg/j (8/11 = 72,7%) par rapport aux patients ayant un apport > 0,8 g/kg/j (3/11 = 27,3 %), mais cette différence n'est pas significative ($p=0,31$).

III- Comorbidités et pathologies associées

III-1. Syndrome métabolique

Pathologie	Pourcentage	N
Excès pondéral	48,9 %	44 / 90
Surpoids	32,2 %	29 / 90
Obésité *	16,7 %	15 / 90
Hypertension artérielle	4,4 %	4 / 91
Diabète	2,2 %	2 / 91 *
Dyslipidémie	4,4 %	4 / 91

Tableau 40 : Comorbidités métaboliques ; * IMC maximal à 39,5 kg/m² ; ** + un diabète gestationnel

III-2. Autres pathologies

La pathologie la plus fréquente dans notre cohorte est le terrain allergique (*Tableau 41*). Un asthme était présent chez 6/13 patients, prédominant dans l'enfance.

Aucune dysthyroïdie biologique n'a été mise en évidence par le dosage de la TSH, réalisé chez 68/91 patients Il existe cas d'hypothyroïdie auto-immune bien substituée chez une femme.

Pathologie	Pourcentage	N
Terrain allergique (asthme, rhinite, allergie médicamenteuse)	14,3 %	13 / 91
Problème orthopédique (scoliose, LCH, pieds varus, inégalité des MI)	5,5 %	5 / 91
Psoriasis	4,4 %	4 / 91
Colique néphrétique	4,4 %	4 / 91
Acné sévère	3,3 %	3 / 91
Troubles du rythme cardiaque (FA, Bouveret)	2,2 %	2 / 91
Arthrose	2,2 %	2 / 91
Ectopie testiculaire	2,2 %	2 / 91
Chirurgie bariatrique	2,2 %	2 / 91
Atteinte syndromique (Lynch)	1,1 %	1 / 91
Rectocolite hémorragique	1,1 %	1 / 91
Infertilité	1,1 %	1 / 91

Tableau 41 : Pathologies associées à la PCU

LCH=luxation congénitale de hanche ; MI=membres inférieurs

IIIJ- Grossesses

Notre cohorte compte 60 femmes, dont 36 ont été enceintes au moins une fois entre le début des années 1990 et 2019. Quarante-vingt-dix grossesses ont été comptabilisées.

Grossesses		N = 90
Grossesses menées à terme	64,4 %	58 / 90
dont EFP*		7 / 58
Fausse couches spontanées	25,6 %	23 / 90
dont EFP connues		2 / 23
Interruption médicale de grossesse	5,6 %	5 / 90
dont EFP		3 / 5
Interruption volontaire de grossesse	4,4 %	4 / 90

Tableau 42 : Grossesses chez les femmes phénylcétonuriques depuis les années 1990

*EFP = embryofœtopathie phénylcétonurique

Un quart des grossesses connues se sont soldées en fausse-couches spontanées (1 à 9 par femme). L'incidence de l'embryofœtopathie phénylcétonurique (EFP) est de 13,3 %, en sachant qu'une même patiente a eu trois enfants sévèrement handicapés (inobservance du régime, déni du risque d'EFP).

Embryofœtopathie	13,3 %	12 / 90
Cardiopathie		3 / 12
Retard de croissance intra-utérin rapporté à l'EFP		2 / 12
Microcéphalie		4 / 12
Atrophie du corps calleux		1 / 12
Retard mental isolé		2 / 12

Tableau 43 : Atteintes relevées chez les cas d'EFP

IV) DISCUSSION

Ce travail a tout d'abord permis de souligner l'évolution et l'hétérogénéité de la prise en charge des patients au sein de notre cohorte, depuis l'instauration du dépistage néonatal il y a presque 50 ans. Ces différences ont concerné l'enfance (durée du régime, taux cibles de PHE, mode d'élargissement du régime) et l'âge adulte (type de régime suivi à l'âge adulte, taux cibles de PHE selon les périodes). Cette hétérogénéité est également décrite dans la littérature avec des durées de régime strict et des taux cibles de PHE différents selon la date et le lieu de réalisation de l'étude (22,50). La comparaison des résultats de différentes études sera donc à faire avec prudence, en tenant compte de ces particularités.

D'emblée, nous notons une surreprésentation des femmes, deux fois plus nombreuses que les hommes, ce qui se superpose à certaines études de cohorte rétrospectives (*Burton et al.* (96)), et à l'étude ECOPHEN (67,9% de femmes) (97). La nécessité d'un suivi en cas de projet de grossesse explique que son utilité soit comprise et qu'il soit maintenu chez ces patientes encore toutes âgées de moins de 50 ans. Cependant, en dehors des périodes de grossesse, l'adhérence aux contraintes du régime ne semble pas meilleure que chez l'homme, puisque les taux de PHE sont certes un peu plus bas, mais pas de manière significative.

La médiane des taux de PHE lors du « Bilan complet » réalisé à l'âge adulte entre 2011 et 2020 est juste en deçà de 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL), ce qui correspond à l'objectif encore officiellement proposé pour les patients adultes avant les recommandations européennes de 2017 et le PNDS de 2018 (4,9). La disparité du type de régime suivi et probablement de l'adhésion au régime est grande : à l'âge adulte, un tiers des patients déclarent « ne pas faire de régime », un tiers le poursuivre

avec une restriction en protéines naturelles variable, sans accepter ou adhérer à la supplémentation en acides aminés (AA) (« Régime sans AA ») et le dernier tiers poursuit une restriction en protéines naturelles compensée par la prise d'AA (« Régime avec AA »).

Les médianes des taux de PHE lors du « Bilan complet » sont un peu plus basses chez les patients suivant un régime restrictif (avec ou sans AA) que chez ceux ne suivant aucun régime. De manière décevante, cette différence n'est pas significative. En regard, l'enquête diététique a confirmé que la consommation en protéines naturelles était plus importante chez les patients sans régime, voire le double de la consommation des patients en « Régime avec AA ». Mais surtout, on constate que les patients sous « Régime avec AA » sont insuffisamment compensés en AA : le calcul des apports en protéines reste en deçà du seuil conseillé de 0,8 g/kg/j dans plus de la moitié des cas, ce qui peut potentiellement contribuer à la difficulté de faire baisser les taux de PHE. Cela est également révélateur de la difficulté à observer la prise complète des mélanges d'AA. Dans l'étude de *Cazzorla et al.*, moins d'un quart des adultes avaient des taux de PHE dans la cible, quel que soit le régime suivi et d'autres études ont souligné les difficultés d'adhérence aux conditions nutritionnelles du régime (98,99).

De plus, le bilan carenciel confirme que la vitamine B12 apparaît souvent déficitaire, de manière plus marquée dans le groupe de patients sous « Régime sans AA », ce qui s'explique par sa présence exclusive dans les protéines animales.

Il faut également souligner que les patients sous régime restreint en protéines sont carencés en AA, fer et oligoéléments (zinc, sélénium). De manière paradoxale, ces carences touchent également les patients sous « Régime avec AA » (mélanges d'AA enrichis en vitamines et minéraux). Cela confirme que la question de l'adhésion au

régime est majeure au sein de notre cohorte, comme pour la majorité des patients adultes en général.

Par ailleurs, la restriction en protéines naturelles associée à la carence en vitamine D (62% des patients) peut prendre part à une déminéralisation osseuse constatée chez presque 25% des patients. Vraisemblablement, l'apport en protéines naturelles dans l'enfance joue également un rôle majeur : la tolérance en PHE à l'âge de 3 ans est significativement plus élevée chez les patients ayant une minéralisation osseuse normale par rapport à celle des patients ayant une déminéralisation. Il a été suggéré que les protéines prises sous forme d'acides aminés libres sont métabolisées plus rapidement et donc potentiellement moins disponibles pour le métabolisme osseux que les protéines naturelles. Cela pourrait expliquer que, dans notre cohorte, la proportion de déminéralisation osseuse est un peu plus importante chez les patients sous « Régime avec AA » (100). L'atteinte osseuse dans la PCU étant multifactorielle, le lien avec les apports protéiques reste cependant inconstant dans les études (99,101).

Les nouvelles recommandations impliquent que tous les patients adultes soient désormais concernés par un régime restreint en protéines naturelles et compensé en AA et/ou GMP (en dehors des situations de traitement possible par BH4). Au fil des années, grâce à l'amélioration des aliments diététiques destinés à des fins médicales, l'adhésion au régime a augmenté, passant de moins de 20% dans les années 2010 (61) à désormais 42% dans l'étude de *Cazzorla et al.* (mais dont seulement 18,5 % avec prise régulière d'AA) (98).

Néanmoins, l'adhésion au régime concerne toujours moins de la moitié des patients adultes. Le développement de projets d'éducation thérapeutique pourra aider à

améliorer l'efficacité de la prise en charge métabolique (45). Cependant, l'adhésion à ce régime dépend bien entendu du bénéfice que le patient en percevra.

En effet, l'exemple de l'observance des femmes lors d'un projet de grossesse est dans la majorité des cas exemplaire : le régime strict imposé, presque superposable à celui de la petite enfance, est accepté dans ses contraintes du fait de l'enjeu majeur du risque d'embryofœtopathie en cas d'inobservance.

En dehors de ce cadre, la justification d'une reprise du régime à l'âge adulte (ou désormais pour les plus jeunes générations de ne jamais l'arrêter) se base sur le fait que les taux de PHE à l'adolescence et à l'âge adulte ont un impact sur la situation neurocognitive, neuropsychiatrique et psychologique. La comparaison de patients adultes selon qu'ils avaient stoppé ou non le régime à l'adolescence et de leur situation neurocognitive en fonction des taux de PHE a mené aux recommandations actuelles. Toutefois, ce rationnel fait encore débat. De plus, la susceptibilité individuelle à la toxicité de la PHE pose la question d'un caractère personnalisé plus ou moins strict du régime.

La majorité des patients ont été dépistés en France depuis 1972 et sont donc encore relativement jeunes (moins de 50 ans). Il serait déterminant d'évaluer la situation neurocognitive à long terme des patients qui gardent des taux de PHE élevés en raison d'une mauvaise adhésion au régime. Les résultats pourraient sans doute renforcer l'argumentaire de l'importance du maintien d'un taux de PHE dans les objectifs à long, voire très long terme.

Mais avant tout, c'est bien la période cruciale de l'âge pédiatrique qui va conditionner le phénotype à l'âge adulte. Dans ce but, le dépistage néonatal a été instauré. Notre étude confirme que même chez les patients dépistés et traités, les différents

paramètres de cet équilibre métabolique dans l'enfance et à l'adolescence influencent la situation à l'âge adulte.

Les trois quarts des patients de notre cohorte, majoritairement ceux âgés de plus de 25 ans, ont été pris en charge de la manière suivante : durée du régime strict de 8 ans, suivi d'un élargissement plus ou moins rapide mais complet avant l'âge de 15 ans, puis avec des objectifs de PHE à l'âge adulte très variables (inexistants pour les plus âgés ou assez peu contraignants $< 1500 \mu\text{mol/L}$ (25 mg/dL) ou $< 1200 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL)), puis pour tous en théorie $1200 \mu\text{mol/L}$ ($< 20 \text{ mg/dL}$) depuis plus de 10 ans). Cette première génération de patients ne suit actuellement plus de régime, ou bien garde une consommation protéique restrictive, souvent par habitude et en général sans prise d'AA.

Notre étude souligne que l'élargissement par étapes après une durée de régime de 10 ans, associé aux recommandations du PNDS 2010 (10), oriente les patients vers le maintien déclaré d'un régime avec prise d'AA à l'âge adulte, même si l'observance de la prise des AA paraît difficile.

Les taux de PHE à l'âge de 15 ans sont d'ailleurs significativement moins élevés parmi les patients de moins de 25 ans ayant pour la plupart fait 10 ans de régime, par rapport aux patients de plus de 25 ans.

Si la durée du régime (8 ans versus 10 ans) dans l'enfance a un impact sur les taux cibles à l'adolescence et l'adhésion au régime à l'âge adulte, elle n'a pas significativement été associée stricto sensu à la présence de signes neurologiques à l'âge adulte, alors même que la prévalence de troubles neurologiques est plus importante après 25 ans ($p = 0,045$).

En revanche, le QI à l'entrée du CP est significativement plus bas chez les patients ayant des taux cibles de PHE entre 480 et 720 $\mu\text{mol/L}$ (8-12 mg/dL), par rapport aux patients ayant des taux cibles entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2-5 mg/dL). Ce résultat est comparable à celui de *Burgard et al.* : les enfants ayant présenté des taux > 600 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) après 3 ans avaient un QI plus bas que les enfants ayant eu des taux < 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) ou entre 360 et 600 $\mu\text{mol/L}$ (6 et 10 mg/dL) (45).

Notons enfin que, compte tenu des effectifs de groupe et du nombre limité de QI à l'âge adulte, un lien statistique n'a pu être démontré entre le du QI à l'âge adulte et la durée du régime (8 ans versus 10 ans) ou la cible des taux de PHE (480-720 $\mu\text{mol/L}$ [8-12 mg/dL] versus 120-300 $\mu\text{mol/L}$ [2-5 mg/dL]). La médiane des QI à l'âge adulte est tout de même plus élevée chez les patients ayant eu des taux cibles de PHE entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 et 5 mg/dL) de 0 à 8 ans (QI=90), par rapport aux patients ayant eu des taux cibles entre 480 et 720 $\mu\text{mol/L}$ (8 et 12 mg/dL) (QI=72).

Concernant l'équilibre métabolique, les médianes des valeurs de PHE au cours de la 6^{ème} année (428 $\mu\text{mol/L}$ [7 mg/dL]), puis à partir de la 10^{ème} année (1095 $\mu\text{mol/L}$ [18 mg/dL]) et enfin à l'âge adulte (1133 $\mu\text{mol/L}$ [19 mg/dL]) sont globalement comparables à celles des différentes études, montrant notamment des taux médians à l'âge adulte entre 660 et 1150 $\mu\text{mol/L}$ (11 et 19 mg/dL) (15,36,65,70,42,42).

Il est intéressant de voir dans notre étude que l'équilibre métabolique dans l'enfance et non la cible théorique ou la durée du régime va être significativement lié à la situation neurologique à l'âge adulte.

Une atteinte neurologique clinique a été repérée chez un quart (24,7%) de nos patients. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature puisqu'une atteinte

neurologique est rapportée par *Koch et al* chez 24 % (N=73) des patients ayant arrêté le régime entre 6 et 10 ans (16). L'hyperréflexie ostéotendineuse et le tremblement des mains sont les signes le plus fréquemment rapportés dans les études, y compris parmi nos patients (16,64).

Un lien significatif a été établi entre les taux de PHE aux âges de 1, 10 et 15 ans et la présence d'anomalies neurologiques cliniques à l'âge adulte. Cette association a également été trouvée par *González et al.* en cas de taux médians de PHE > 360 µmol/L (6mg/dL) entre 0 et 6 ans.

Aucune association n'a été retrouvée entre les taux de PHE à l'âge adulte et la situation neurologique. Dans une étude rétrospective de cohorte menée par *Trefz et al.* et portant sur 377 patients adultes en Allemagne, la PCU augmente la prévalence de maladies neurologiques et psychiatriques (37). En France, le Dr ERNOULT (Journée SFEIM, 4 février 2021) a communiqué les données de Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), portant sur 2510 patients âgés entre 20 et 55 ans et dépistés atteints de PCU ou d'hyperphénylalaninémie : il existe un surrisque de pathologies neurologiques et psychiatriques (maladie de Parkinson, déficience mentale, épilepsie, maladies neurodégénératives) (102). Une accumulation cytotoxique de PHE en excès au niveau cérébral a effectivement été démontrée par *Adler-Abramovich et al.*, évoquant une physiopathologie de type amyloïde (103). Cependant, la population adulte phénylcétonurique dépistée est encore jeune et ne permet pas pour le moment d'avoir un recul longitudinal sur l'atteinte neurologique pour des taux de PHE entre 600 et 1200 (10 et 20 mg/dL) ou 1500 µmol/L (25 mg/dL) au long cours.

Concernant l'atteinte neuroradiologique, elle est présente chez plus de 90% de nos 25 patients adultes, mais cette IRM était demandée uniquement sur un point d'appel clinique neurologique. Une atteinte neuroradiologique très fréquente a été décrite dans la littérature : 60,7% dans l'étude de *González et al.* (N=28, en moyenne âgés de 16 ans), dont 25% seulement avec une atteinte neurologique clinique ; 100% des patients adultes dans l'étude de *Leuzzi et al.* (N=21, asymptomatiques sur le plan neurologique) (11,17,24). Il s'agit principalement d'hypersignaux de la substance blanche, comme chez la majorité de nos patients. En revanche, nous n'avons pas réalisé une IRM systématique chez les patients asymptomatiques, ne nous permettant ainsi pas de nous comparer à ces études.

Concernant le QI, comme attendu, l'équilibre métabolique à l'âge pédiatrique apparaît déterminant. Les taux de PHE au cours de la 6^{ème} année sont étroitement et très significativement liés au QI à l'entrée en CP.

Probablement en raison d'un nombre très limité de QI à l'âge adulte, nous n'avons pas mis en évidence de lien avec le QI pédiatrique. La médiane du QI à l'âge adulte apparaît plus basse que celle constatée à l'entrée en maternelle et au CP, mais il est difficile de comparer ces valeurs du fait d'échelles d'évaluations différentes.

La médiane des QI à l'âge adulte est normale à 78 (69 ; 92) points pour une norme inférieure à 70, mais cette valeur est inférieure à celle de la population générale (24,39) : ainsi, un quart des 26 patients testés ont un QI en deçà 70. Notons que la médiane des QI des 21 patients volontaires qui ont participé à l'étude observationnelle ECOPHEN est à 90 points, contre 68 pour les cinq autres. Précisément, cette différence s'explique par le fait qu'une évaluation était demandée chez ces cinq patients en raison d'un point d'appel neurocognitif.

Pour les mêmes raisons, la présence de troubles dysexécutifs est très élevée à presque 78% chez ces patients, contre 52,4% chez les 21 patients de la cohorte ECOPHEN, soit globalement 60% des trente patients testés, alors qu'elle est de l'ordre de 20 à 30% dans d'autres études (42,71). Au vu des effectifs, nous n'avons pas pu montrer un éventuel effet entre le taux de PHE et l'atteinte dysexécutive chez ces patients, comme cela a été souligné par certaines équipes (*Pilotto et al., 2021(64)*).

Notons également que les patients avec des taux de PHE > 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) à l'âge adulte ont un QI à tendance plus basse que ceux ayant des taux de PHE en deçà de 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL), à la limite de la significativité ($p=0,055$). Cependant, la plupart des études considèrent que le QI reste stable après l'âge de 10 ou 15 ans, indépendamment de l'élévation de PHE. *Feldmann et al.* a en effet montré une stabilité du QI sur 10 ans à l'âge adulte, chez les patients de plus de 20 ans, indépendamment de l'équilibre métabolique (47). En revanche, dans la même étude, les valeurs de QI sont corrélées négativement avec les valeurs de PHE entre 11 et 20 ans et d'autres travaux ont montré une association entre le QI à l'âge adulte et les taux de PHE jusqu'à l'âge de 20 ans, laissant supposer que le développement cognitif continue au moins jusqu'à la fin de l'adolescence (24,39,42).

Une autre hypothèse suggère que l'équilibre métabolique concomitant au test du QI influence notamment les capacités attentionnelles qui peuvent impacter les performances aux tests neuropsychologiques.

Malgré une amélioration neurologique et/ou psychiatrique (subjective et/ou objective) pouvant être présente après la reprise du régime à l'âge adulte (33,65), ses contraintes rendent la poursuite du régime au long cours difficile pour les patients. Dans notre cohorte, la reprise du régime à l'âge adulte est durable de manière inconstante et beaucoup de femmes relâchent complètement le régime après l'accouchement.

Certaines études ont trouvé un lien entre les taux de PHE concomitants et les capacités attentionnelles, la vitesse du traitement d'information, voire certaines fonctions exécutives (46,104). Cependant, il manque des études contrôlées pour déterminer le taux cible de PHE optimal à l'âge adulte.

Notre attention a été attirée par l'incidence de 42,9 % des symptômes psychologiques et psychiatriques. Néanmoins, ces chiffres se rapprochent parfaitement de ceux de la littérature de 30 à 50%, avec prédominance de troubles anxiodépressifs (11,71). Dans notre cohorte, les troubles psychologiques avec anxiété et troubles du sommeil sont prédominants. L'atteinte neurologique n'apparaît pas prépondérante parmi ces patients. Le seul lien significatif a été établi avec les taux de PHE à l'âge de 3 ans (la médiane des taux de PHE à cet âge est plus importante dans le groupe avec atteintes psychiatriques/psychologiques). Il n'y avait notamment pas de différence des médianes de PHE à l'âge adulte entre les patients atteints ou non de tels troubles. Nous n'avons pas trouvé d'explication pour le lien établi à cet âge de 3 ans. Certains travaux ont effectivement montré une atteinte psychiatrique plus importante en cas de taux de PHE élevés dans l'enfance, mais à des âges plus élevés (16,54). *Pilotto et al.* a récemment mis en évidence un lien direct entre la sévérité des symptômes dépressifs et les taux de PHE concomitants dans une population de plus de 30 ans, possiblement en raison d'un déficit sérotoninergique (64). Une incidence deux fois supérieure de troubles anxiodépressifs parmi les adultes ayant arrêté le régime a été rapportée par *Koch et al.* (16), et une amélioration des symptômes, notamment de l'irritabilité, a été rapportée avec une baisse des taux de PHE à l'âge adulte. Une étude sur neuf patients adultes atteints de troubles anxiodépressifs après un arrêt de régime

prolongé de plusieurs années a montré une amélioration des symptômes à la reprise du régime, après 6 à 12 mois, en regard d'une baisse des taux de PHE (*Burgess et al.*, 2021 (65)).

En termes de scolarité et d'études supérieures, nos patients traités dès la naissance ont un niveau socio-économique comparable à la population générale, ce qui corrobore les données de la littérature (11,15,16,69). Dans notre étude, les médianes des taux de PHE étaient plus basses à tous les âges chez les patients ayant obtenu le baccalauréat, et de manière significative aux âges de 1 an, 3 ans et 6 ans. Dans la littérature, les problèmes scolaires étant souvent assimilés au contrôle métabolique concomitant (72). *Mütze et al.* a mis en évidence une obtention du baccalauréat et d'un diplôme d'études supérieures nettement plus fréquente chez les personnes ayant continué le régime à l'adolescence et l'âge adulte (74). Il existe d'ailleurs dans notre étude un lien entre l'insertion professionnelle et un taux de PHE à l'âge adulte (au « Bilan complet ») significativement plus bas, ce qui plaide en faveur d'une maîtrise de l'équilibre métabolique. Cependant, nous n'avons aucun paramètre d'évaluation sur la qualité de vie.

Concernant les comorbidités, une étude de *MacDonald et al.* en 2015 a soulevé qu'elles étaient potentiellement nombreuses chez les patients PCU adultes (105). L'équipe de *Trefz et al.* a montré que sur 161 patients dépistés en période néonatale, il existait une augmentation de la prévalence d'insuffisance respiratoire, de dorsalgies, de dépression, de troubles anxieux, en sus des troubles neurologiques déjà décrits (37). *Burton et al.* a publié en 2018 certaines données du système de santé américain, et soulignait par rapport à la population générale une augmentation d'insuffisance

rénale (avec ou sans hypertension artérielle), d'obésité, d'œsophagite ou gastrite, de lithiases rénales, d'ostéoporose, d'asthme, d'eczéma. Notons qu'il n'y avait pas de surrisque pour d'éventuels problèmes thyroïdiens (96).

En France (données de la CNAM), hormis le surrisque de développer des pathologies neurologiques ou neurocognitives déjà évoquées, on constate un surrisque pour les maladies respiratoires chroniques. Ceci n'est pas le cas pour les maladies cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète ou la cardiopathie, ni l'atteinte rénale et digestive.

Outre l'aspect neurologique, le point commun entre ces études et notre cohorte est l'atteinte respiratoire : en effet, la pathologie la plus fréquemment associée à la PCU dans notre cohorte est le terrain atopique (14,3%), dont l'asthme représente 46%. *Koch et al.* a également décrit une surreprésentation des maladies respiratoires (dont l'asthme chez 12% des 73 patients), comme *Burton et al.* et *Trefz et al.* (16,37,96). En France, ce surrisque pour les maladies respiratoires chroniques est confirmé (données CNAM) (102,106). Le mécanisme physiopathologique de ce tropisme respiratoire chez les patients phénylcétonuriques n'est pas connu.

Enfin, 48,9% des patients de notre cohorte présentent un excès pondéral, incluant 16,7% de patients en situation d'obésité. Ces chiffres correspondent à la prévalence actuelle du surpoids (44 à 54% selon le sexe) et de l'obésité (17%) en France (étude ESTEBAN(107)). La prise pondérale est favorisée par une alimentation glucidolipidique, notamment pendant le régime strict d'exclusion protéique durant l'enfance. Ainsi, une prévalence plus élevée de l'excès pondéral a été décrite en population pédiatrique (108,109). Chez les adultes, *Koch et al.* a mis en évidence une prévalence d'obésité élevée (33,3%) parmi les patients continuant le régime à l'âge adulte par rapport à ceux l'ayant arrêté (16,4%) (16). L'obésité semble également

toucher de façon plus importante les femmes adultes que les hommes (110). Notons que deux femmes de notre cohorte ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique.

Limites de l'étude

La taille de la cohorte de cette étude pour des patients atteints d'une maladie rare est intéressante. Cependant, le caractère rétrospectif de cette étude nous a confrontés au manque de données concernant plusieurs items.

Par ailleurs, hors protocole ECOPHEN, nous ne sollicitons un avis spécialisé et une IRM cérébrale que sur point d'appel clinique. Une évaluation neurocognitive n'a été réalisée que de manière limitée. L'examen neurologique réalisé par un médecin non neurologue risque de sous-estimer les anomalies cliniques. Les nouvelles recommandations de prise en charge à l'âge adulte et notamment concernant l'évaluation neurocognitive des patients devraient pallier ce problème.

Enfin, il s'agit de données transversales d'une population adulte en reprise progressive de suivi à l'âge adulte ces dernières années, parfois chaotique et hétérogène sur le plan de la prise en charge. L'amélioration de l'équilibre métabolique à la reprise du suivi n'a pas été évaluée.

Perspectives

Ce travail a permis de participer à la réflexion du type d'évaluation cognitive à proposer chez la population phénylcétonurique adulte. Cette évaluation sera utilisée dans l'étude prospective lilloise 2020-A00437-32 : « Devenir à l'âge adulte des patients phénylcétonuriques dépistés en période néonatale : de 1971 à nos jours ». L'analyse

de l'étude bibliographique au cours de ce travail de thèse nous a conduits à prendre contact et travailler avec l'équipe de neurocognition du CHU de Lille.

Les tests retenus cherchent à réaliser une évaluation neuropsychologique globale des troubles les plus connus chez les patients phénylcétonuriques adultes, à travers cinq domaines: fonctions exécutives, attention, mémoire, QI, atteinte psychiatrique (*Tableau 44*) (22,35).

L'échelle WAIS-IV pour adultes permet une évaluation de l'efficacité cognitive globale. Elle est composée de quatre sous-échelles dont la somme donne le quotient intellectuel total (QI). Cette échelle permet également d'évaluer la mémoire de travail et la vitesse du traitement d'information. Il s'agit de la référence pour la détermination du QI dans la plupart des études, dont la validité scientifique a été prouvée (111).

La batterie BCcogSEP, conçue pour l'évaluation neuropsychologique de patients atteints de sclérose en plaques (SEP), est un outil complet d'évaluation neuropsychologique (112). Il existe certaines similitudes concernant l'atteinte neurologique dans la SEP et dans la PCU (ralentissement du traitement d'information, déficits des fonctions exécutives et de l'attention soutenue), permettant d'utiliser certains sous-tests de cette batterie. Il s'agit ici d'une innovation, car la BCcogSEP n'a pas encore été utilisée pour l'évaluation des patients phénylcétonuriques dans d'autres études.

L'évaluation de la sphère attentionnelle est indispensable, car elle est au premier plan de toutes les évaluations neuropsychologiques. En cas de déficit attentionnel, les performances de la mémoire et des fonctions exécutives seront impactées. Un déficit prononcé des fonctions exécutives peut donner des symptômes semblables aux troubles de l'attention avec hyperactivité (TDA/H).

L'évaluation des troubles psychiatriques est nécessaire car ils peuvent influencer les performances aux tests neuropsychologiques. De plus, l'association de l'apathie et de l'impulsivité aux troubles psychiatriques (surtout anxiodépressifs) est connue. Nous avons choisi des échelles validées pour une comparaison avec la population générale (113–115).

Domaine	Echelle ou batterie	Test
<i>Fonctions exécutives</i>		
Mémoire de travail	WAIS-IV	Mémoire des Chiffres
Contrôle inhibiteur	BCcogSEP	Go-No Go Ordres contraires
Fluences verbales	BCcogSEP	FV sémantiques (A) FV lexicales (P)
Planification	D-KEFS	Tour de Hanoï
Flexibilité mentale	TAP 2.3.1	Flexibilité
<i>Attention</i>		
Attention soutenue	TAP 2.3.1	Attention Soutenue
Attention divisée	TAP 2.3.1	Attention Divisée
<i>Mémoire</i>		
Mémoire épisodique verbale	BCcogSEP	Selective Reminding Test
Mémoire épisodique visuo-spatiale	BCcogSEP	10/36
<i>Efficience cognitive globale</i>		
Compréhension verbale, Raisonnement, Mémoire de Travail, Vitesse de traitement d'information	WAIS-IV	QI global
<i>Atteinte psychiatrique</i>		
Dépistage des pathologies les plus courantes	M.I.N.I.	--
Apathie et motivation	AMI	--
Impulsivité	UPPS-P	--

Tableau 44 : Choix des tests neuropsychologiques

V) CONCLUSION

Au sein de notre cohorte, la population adulte phénylcétonurique dépistée à la naissance se caractérise cliniquement par une atteinte neurologique chez au moins un quart des patients. Cette atteinte concerne surtout les patients de plus de 25 ans chez qui les exigences d'équilibre métabolique de l'enfance à l'âge adulte étaient moins strictes que les recommandations actuelles.

L'impact majeur du contrôle métabolique dans l'enfance et à l'adolescence sur le plan neurocognitif est confirmé. Cet équilibre métabolique est également meilleur à l'âge adulte chez les patients insérés professionnellement.

Soulignons l'importance de l'atteinte psychologique et/ou psychiatrique qui est présente chez plus de 40 % des patients.

Désormais, la reprise de mesures diététiques contraignantes à l'âge adulte pour atteindre un taux de PHE en deçà de 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) ou 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) selon les cas est justifié par le retentissement neurocognitif à long terme de la maladie. Tout l'enjeu actuel est l'information des patients, dont un tiers seulement adhèrent au régime dédié et chez qui l'amélioration de la qualité de vie par la baisse des taux de PHE reste à évaluer.

L'arrivée imminente sur le marché d'une enzymothérapie injectable et le développement de plusieurs autres axes thérapeutiques pourront, nous l'espérons, relever le défi de l'optimisation de l'équilibre métabolique souhaité chez ces patients phénylcétonuriques adultes.

ANNEXE

ANNEXE-1 : Résumé bibliographique – Phénylcétonurie et anomalies neurologiques à l'examen clinique chez les patients adultes traités précocement

Etude	N	Phe cible [mg/dL]	Phe actuel [mg/dL]	Résultats
Koch, 2002 (16)	73 adultes : régime arrêté à 10 ans versus régime continué	1-5,5 ou 5,5-10 : 0-6 ans	Sans régime : >20 Sous régime : < 15	-régime arrêté : 31% céphalées récurrentes, 24% signes neuro (baisse tonus musculaire, altération ROT), surtout pour un arrêt du régime avant 6,5 ans - pas de signes cliniques dans le groupe ayant continué le régime (différence significative : p = 0,020)
Bilder, 2017 (34)	2242 adultes 20-39 ans vs la population générale	2-6 : à vie	--	- prévalence de mouvement anormaux supérieure à celle dans la population générale (p < 0,05) : 3,3% vs 1,4%
Jalent, 2020 (33)	Case reports N = 6	10-20 5-10 5-10 -- 5-10 5-10	23 21,5 33 20 22 16	-Tremblement, céphalées, vertige, trouble de la marche, syndrome cérébelleux, hyperréflexie : amélioration sous régime -Troubles visuels régressant sous régime (12 mois), tremblement, paresthésies transitoires - Trouble de l'équilibre, troubles visuels, syndrome cérébelleux, paraparésie, hyperréflexie : régression sous régime (6 mois) - Paresthésies hémicorporelles et aphasie transitoires, céphalées, hyperréflexie - Troubles visuels (BAV subaiguë), syndrome cérébelleux, tremblement, hyperréflexie, troubles cognitifs, dysexécutifs et comportementaux : régression partielle sous régime et supplémentation vitaminique -Syndrome confusionnel aigu, syndrome cérébelleux, hyperréflexie, dysarthrie, tremblement : régression rapide sous régime

ANNEXE-2 : Résumé bibliographique – Phénylcétonurie et développement intellectuel

Auteur	N	QI moyen (points)	QI groupe contrôle	Valeur p	Valeurs de Phe [mg/dL] des patients de l'étude	Corrélation QI et contrôle métabolique selon l'âge	Corrélation augmentation Phe et baisse QI	Phe permettant une amélioration du QI
Etudes portant sur des enfants / adolescents								
Seashore, 1985 (116)	14 enfants (8-14a) : arrêt régime à 5-6a	90 +/-13	104 +/- 6	< 0,05	>22 (2 à 5 sous régime)	0 à 5-6 ans, durée sans régime jusqu'à 8-14 ans	Pas de corrélation	--
Smith, 1990 (117)	808 enfants de 4 ans	96 années 1960, 104 années 1970	+ 13 points années 1960, + 8 points années 1970	--	Moyenne > 30	0 à 4 ans	Perte de 4 points pour : *retard de régime de 4 sem. *Phe > 5 mg/dL de 0 à 4a *Phe < 2 mg/dL pendant 5 mois de 0 à 2 ans	Phe 2 à 5 mg/dL
Weglage, 1996 (52)	20 enfants 9-13a	101,4 +/- 10	104,7 +/-9,5	Non significatif	Cible <6 0-10a, <10 10-15a	0-11a	Corrélation Phe vie (p<0,04), pas de corrélation avec Phe concomitante	
Burgard, 1996 (45)	42 enfants (4-9a) bien contrôlés	5a : 99,86 9a : 98,43	5a : 106 9a : 102	5a : < 0,01 9a : <0,05	Cible 2-6 0-10a	0 à 6 ans	>10 mg/dL 0-6 ans: résultats très inférieurs	Phe <6 mg/dL
Schmidt, 1996 (40)	51 adultes (19-31 a)	97 +/- 16	107 pour patients PCU avec bon contrôle	< 0,05	Cible < 6 0-10a, < 10 10-15a	0 à 15 ans	--	Phe < 5 mg/dL 0-10a, < 10 mg/dL 1à-15a
Weglage, 1999 (19)	20 patients de 11 puis 14 ans	107,4 +/- 10,2	108,3 +/- 8,5	>0,05	Cible < 6 0-10a, <10 10-15a	0 à 11 ans, pas de corrélation entre 11 et 14 a	--	--
Feldmann, 2005 (57)	84 patients suivis sur 3 ans (moy 14 ans)	99,65	104,33 (diabétiques de type 1)	>0,05	Cible < 4 : 0-10a, <15 : 10-15a	0 à 10 - 15 ans	--	--

Auteur	N	QI moyen (points)	QI groupe contrôle	Valeur p	Valeurs de Phe [mg/dL] des patients de l'étude	Corrélation QI et contrôle métabolique selon l'âge	Corrélation augmentation Phe et baisse QI	Phe permettant une amélioration du QI
Anderson, 2007 (12)	33 enfants 7-18ans	90,97 +/- 8,6	103,91 +/-12,6	< 0,01	Cible 3,3-6,7 0-10a, puis <11,6	--	--	--
Anastasioae, 2008 (118)	46 enfants (moy 7a)	103 +/- 12	--	--	Cible 2 à 6	Variabilité (+/- 10 mg/dL) 0 à 6->10a (tendance)	Perte de 4,3 points pour 3 mg/dL de Phe dans l'enfance	--
Etudes portant sur des adultes								
Burgard 2000 (36)	5 études/méta-analyses	--	--	--	--	0 à 10 ans	Perte de ½ DS pour 5 mg/dL de Phe de 0 à 6 a	Phe < 6,7 mg/dL
Koch, 2002 (16)	10 adultes régime >10a vs 11 <10a	111	99	0,049	Cible 1-5,5 / 5,5-10 : 0-6a	0 à 6-10 ans	--	Phe < 16 mg/dL (adulte)
Channon, 2007 (46)	50 adultes : 50% régime continu, 50% régime arrêté > 5a	Régime : 107,04 Sans : 101,48	106,98	> 0,05	Cible < 6	--	--	--
Moyle, 2007 (49)	113 patients de 5 études	Normal	Supérieur	Significatif	+/- 4 à 12	--	--	--
Fonnesbeck, 2012 (44)	432 dans 17 études (<25a++)	--	--	--	--	0 à 6 ans	15% QI < 85 pour Phe > 6,7 mg/dL en période critique	Phe <6,67 mg/dL
Weglage, 2013	57 adultes	100 +/- 15	105,1 +/- 16,9	< 0,05	Cible < 6	0 à 10 et 0 à 21 ans	--	--
Nardecchia, 2015 (24)	14 adultes (25a)	100 +/- 18	114,1 +/- 8,9	0,0005	Cible < 4	0 à 25 ans	--	Phe < 8,3 mg/dL
Palermo, 2017 (42) et Romani (22)	37 adultes (20-35a)	103,9 +/- 14,3	13,8 +/- 10,9	0,003	7,2 0-10a, adulte : <11 vs <15	Phe 17-27a, PHE concomitante et fluctuations (p<0,01)	--	Phe < 11 mg/dL

Auteur	N	QI moyen (points)	QI groupe contrôle	Valeur p	Valeurs de Phe [mg/dL] des patients de l'étude	Corrélation QI et contrôle métabolique selon l'âge	Corrélation augmentation Phe et baisse QI	Phe permettant une amélioration du QI
Feldmann, 2019 (47)	35 adultes (29-51a)	92,5 +/- 20	100,5 +/- 14,6	>0,05	--	0 à 10 ans et 11 à 20 ans	Stabilité des performances sur 10 ans indépendamment du contrôle métabolique	--
Etudes portant sur des enfants et des adultes								
Waisbren, 2007 (43)	>1000 patients de 40 études	--	--	--	10-15	0 à 12-18 ans	*Perte de 1,3 à 3,1 points pour 1,6 mg/dL de Phe 0-12a (7,2-12,5 mg/dL) *Perte de 1,9-4,1 points pour 1,6 mg/dL de Phe 0-18a (6,6-11,1 mg/dL) *Perte de 0,5 à 1,4 points pour 1,6 mg/dL de Phe lors du test (6,67 à 12,5 mg/dL)	-- (évidence pour < 10 mg/dL)
Gonzalez, 2011 (11)	92 enfants/adultes	100 +/- 11,1	111	< 0,05	Cible <6 0-10a, puis 6-8	0 à 6ans et Phe concomitant	--	--

ANNEXE-3 : Le développement physiologique des fonctions exécutives

Les fonctions d'anticipation et de planification basiques se développent à partir de la petite enfance. Le développement de la planification s'intensifie entre l'âge de 6 et 12 ans. Le développement attentionnel normal s'étend de l'enfance jusqu'à l'adolescence précoce. Il est maintenant connu que le développement des fonctions exécutives complexes se poursuit à l'âge adulte (24,25,66,119).

ANNEXE-4 : La systématisation anatomique des fonctions exécutives

Toutes les fonctions supérieures sont en très grande partie dépendante des régions frontales, notamment du cortex préfrontal (CPF) qui possède une innervation dopaminergique abondante (25,29,70). Les études en imagerie fonctionnelle ont montré l'activation du CPF lors de tests des fonctions exécutives (5,14,46,70).

Le cortex cingulaire antérieur est important pour l'attention soutenue et le contrôle exécutif (5,14,52,70,119). De plus, des régions postérieures connectées (cortex pariétal) sont activées, notamment pour la mémoire visuo-spatiale et l'attention soutenue (5,52,78).

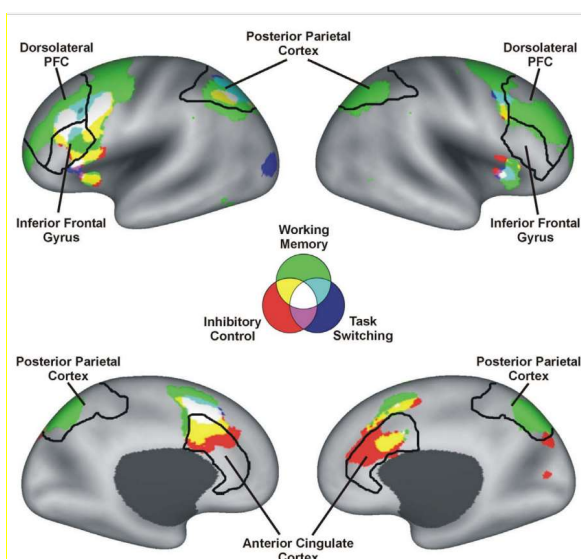


Figure de l'ANNEXE-4 (Christ, 2010): Implication et interaction des différentes régions anatomiques dans le contrôle des fonctions exécutives.

ANNEXE-5 : Atteinte des fonctions non exécutives dans la PCU

1- Sphère attentionnelle

Attention soutenue :

L'attention soutenue est la capacité de mémoriser une information précise pendant une durée prolongée, malgré la présence d'informations interférentes (42).

La variabilité du temps de réaction lors des tests neuropsychologiques est considérée comme un paramètre important reflète la stabilité des performances et est un bon marqueur des capacités d'attention soutenue (53,119).

Les performances attentionnelles soutenues des patients phénylcétonuriques ont souvent été décrites comme étant inférieures à celle du groupe contrôle sain (5,15,22,24,41,42,52,53,70,120). Il existe notamment une baisse progressive pendant le test (différence plus marquée à la fin du test qu'à son début) (46,54,119).

Une réversibilité partielle du déficit attentionnel a été constatée lors de la baisse de la phénylalaninémie (119,120).

Attention sélective :

Les performances lors de tests nécessitant de l'attention sélective ou divisée sont souvent inférieures chez les patients phénylcétonuriques (12,19,52,57,70).

Le déficit de suppression d'interférence joue un rôle central, surtout chez les patients de moins de 11 ans (19,52) et est corrélé au contrôle métabolique concomitant au test (19,52).

2- Vitesse du traitement d'information

Le traitement d'information englobe les processus cognitifs permettant la réponse à une information donnée. La vitesse de réponse est définie comme le temps de réaction

(53). Les études montrent pour la plupart une baisse de la vitesse qui dépend surtout du contrôle métabolique concomitant au test avec notamment des résultats moins bons quand le taux de PHE est supérieur à 6 mg/dL (19,46,52,54,57,119–121). La corrélation entre la vitesse et le contrôle métabolique semble diminuer avec l'âge (50).

3- Langage

Les capacités de compréhension sont intactes chez les patients phénylcétonuriques, cependant des déficits expressifs ont été décrits avec surtout une pauvreté du vocabulaire (22,42). Le langage a été corrélé aux fluctuations des taux de PHE à tout âge (27,30) et au contrôle métabolique concomitant aux tests (différence pour Phe > 990 $\mu\text{mol/L}$ [16,5 mg/dL]) (15). Les performances de lecture sont souvent inférieures chez les patients phénylcétonuriques en raison d'une baisse de la vitesse qui peut être expliquée par des difficultés de l'analyse visuo-spatiale (22,42).

4- Contrôle moteur

En cas de traitement précoce, des troubles moteurs importants sont rares (122). Néanmoins, des problèmes du contrôle de la motricité fine ont été décrits (déficits de coordination, maladresse) (19,41,67,116,123). Ces déficits sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes (19,69,123). Une corrélation avec le contrôle métabolique concomitant aux tests (19), avec le contrôle pendant l'enfance (69,123), et avec les fluctuations des taux de PHE (67) a été établie de façon inconstante.

5- Perception et coordination visuo-spatiale

Les déficits connus touchent préférentiellement la sensibilité au contraste et la poursuite visuelle. Ils sont à l'origine de difficultés d'orientation dans l'environnement, de compréhension de graphiques, ainsi que d'une baisse des performances de lecture et en mathématiques (22,42,122). Le déficit dopaminergique (68,122) et des anomalies de myélinisation des voies optiques ont été évoqués (12,20,122).

La coordination visuomotrice a été associée au contrôle métabolique global depuis la naissance, au contrôle dans l'adolescence et l'âge adulte, ainsi qu'aux fluctuations des taux de PHE (22,42).

8- Mémoire et apprentissage

Les capacités d'apprentissage et de mémorisation sont le plus souvent préservées chez les patients phénylcétonuriques traités (52).

ANNEXE-6 : Apports recommandés lors du régime d'exclusion

Des apports suffisants sont nécessaires pour pallier le risque carenciel inhérent au régime restrictif :

En période néonatale, le déficit en PHE doit être évité avec des apports entre 60 et 110 mg/kg/jour. Un taux inférieur à 2mg/dL (120 µmol/L) reflète un déficit en PHE et doit être corrigé. Les symptômes cliniques d'hypophénylalaninémie sont rares et comprennent anorexie, rash périnéal, alopecie, retard de croissance (9).

Pour permettre un développement optimal sans dénutrition protéique, les apports en acides aminés doivent être d'au moins 2 à 3 g/kg/j la première année, de 1,5 à 2 g/kg/j

jusqu'à 10 ans, puis de 1 g/kg/j, dont 100 à 200 mg/kg/jour de tyrosine, avec majoration progressive des apports avec l'âge (9,124).

Les apports caloriques doivent couvrir les besoins en fonction de l'âge avec l'aide de produits hypoprotidiques (contenu en protéines < 10% et en PHE < 50 mg/100g) (4,9,117).

ANNEXE-7 : Tests de sensibilité au BH4

Test de réponse au BH4 en période néonatale :

Un test de réponse au BH4 est réalisé chez tous les nouveau-nés ayant un taux de PHE supérieur à 6 mg/dL (4). Le processus de ce test est désormais standardisé et ne sera pas détaillé ici.

Ce test est à réaliser avant l'instauration du régime, afin d'évaluer la possibilité d'une monothérapie par BH4 (125). Si le taux de PHE se normalise avant la huitième heure, il existe un déficit de synthèse du BH4. Si la normalisation survient avant 24 heures, il existe soit une PCU sensible, soit un déficit en DHPR (4).

Test de réponse au BH4 hors période néonatale :

En dehors de la période néonatale, un test tardif de la sensibilité au BH4 est réalisé chez les patients avec indication à un traitement si le génotypage ne permet pas de trancher (4) :

- En cas de deux mutations sensibles, un traitement d'épreuve par BH4 peut être instauré directement. Afin de ne pas méconnaître les répondeurs partiels, la posologie initiale utilisée pour le traitement d'épreuve correspond à la posologie maximale également utilisée en période néonatale (20 mg/kg/j). Une baisse progressive est

réalisée par la suite pour atteindre la dose minimale efficace entre 5 et 20 mg/kg pour permettant de maintenir des taux de PHE inférieurs à 360 µmol/L (6 mg/dL) (4).

- En cas de deux mutations connues non sensibles au BH4, ce traitement n'est pas utile.

- Dans les autres situations, un test de sensibilité au BH4 sera réalisé par une dose de charge de 20 mg/kg/j sur 15 jours.

ANNEXE-8 : Détails concernant le traitement par saproptérine

Pharmacocinétique :

Lors du traitement par saproptérine, la concentration maximale en BH4 est atteinte à 4 heures, la demi-vie d'élimination du BH4 est de 4 à 6 heures et l'effet maximal sur la diminution de la PHE se situe entre 12 et 16 heures (125,126). Cependant, la cinétique du taux de PHE est dose-dépendant et très variable (125,126).

Il existe une discordance entre le nombre de répondeurs prédit par le génotypage et celui réellement confirmé par le test de charge. Ceci est en faveur d'une participation non négligeable de la pharmacocinétique (6,127,128).

Avantages du traitement :

Chez les patients répondeurs, le traitement permet une diminution de la PHE, une majoration des apports en protéines naturelles et une stabilisation des taux de PHE (9,129). Le grand avantage de ce traitement est une adhérence thérapeutique supérieure à celle au régime (5). De plus, l'hypothèse d'un bénéfice neurocognitif et psychiatrique indépendant du BH4 a été formulée (54).

Effets indésirables du traitement :

Le traitement par saproptérine est généralement bien toléré, avec quelques rares effets secondaires non graves et réversibles à type de douleurs abdominales, polyurie, rhinorrhée et vertiges-céphalées lors de la dose de charge. Un effet rebond est possible à l'arrêt du traitement (4,23,126).

Efficacité du traitement :

Une augmentation progressive des apports en PHE (au moins 40 mg par semaine) avec un contrôle hebdomadaire du taux permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il est considéré comme un succès si la PHE reste dans les valeurs cibles sans régime (monothérapie BH4) ou si le traitement a permis une augmentation de plus de 100% des apports en protéines naturelles avec au moins 75% des taux de PHE dans les valeurs cibles (4,9).

ANNEXE -9 : Attestation de déclaration à la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC19-358

Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Etude rétrospective descriptive d'une population de 95 patients adultes atteints de phénylcétonurie dépistés en période néonatale au CHU de Lille** mis en œuvre en 2019, a bien été déclaré par Clarissa HUCKEBRINK.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 17/02/2021



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Références bibliographiques

1. Mazzola PN, Karikas GA, Schulpis KH, Dutra-Filho CS. Antioxidant treatment strategies for hyperphenylalaninemia. *Metab Brain Dis.* 1 déc 2013;28(4):541-50.
2. Følling A. Utskillelse av fenylypyrodruesyre i urinen som stoffs- kifteanomali i forbindelse med imbecillite. 1934;1054-9.
3. Følling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1994;83(s407):4-10.
4. Feillet F. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Phénylcétonurie. filière G2M; 2018.
5. Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev.* oct 2002;26(6):697-712.
6. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* avr 2009;96(4):158-63.
7. Abadie V, Berthelot J, Feillet F. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Archives de Pédiatrie* 12(5): 594-601; 2005.
8. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics.* oct 2001;108(4):972-82.
9. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 12 oct 2017 [cité 21 août 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/>
10. Phénylcétonurie Protocole National de Diagnostic et de Soins. Haute Autorité de Santé; 2010.
11. González MJ, Gutiérrez AP, Gassió R, Fusté ME, Vilaseca MA, Campistol J. Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a Follow-up Unit. *Mol Genet Metab.* janv 2011;104:S73-9.
12. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol.* 2007;32(2):645-68.
13. Variability of Blood—Brain Ratios of Phenylalanine in Typical Patients with Phenylketonuria - André Rupp, Roland Kreis, Johannes Zschocke, Johannes Slotboom, Chris Boesch, Dietz Rating, Joachim Pietz, 2001 [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1097/00004647-200103000-00011?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
14. Channon S, Mockler C, Lee P. Executive Functioning and Speed of Processing in Phenylketonuria. *Neuropsychology.* sept 2005;19(5):679-86.

15. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU Adult Collaborative Study: A preliminary review. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(5):549-66.
16. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(5):333-46.
17. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):209-16.
18. Lu L, Ben X, Xiao L, Peng M, Zhang Y. AMP-activated protein kinase activation in mediating phenylalanine-induced neurotoxicity in experimental models of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(4):679-87.
19. Weglage J, Pietsche M, Denecke J, Sprinz A, Feldman R, Grenzebach M, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(6):693-705.
20. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet Lond Engl.* 9 juill 1994;344(8915):87-90.
21. Hommes FA. Loss of neurotransmitter receptors by hyperphenylalaninemia in the HPH-5 mouse brain. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. déc 1994;407:120-1.
22. Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T. The Impact of Phenylalanine Levels on Cognitive Outcomes in Adults With Phenylketonuria: Effects Across Tasks and Developmental Stages. *Neuropsychology.* mars 2017;31(3):242-54.
23. Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *J Intellect Disabil Res JIDR.* févr 2003;47(Pt 2):146-52.
24. Nardecchia F, Manti F, Chiarotti F, Carducci C, Carducci C, Leuzzi V. Neurocognitive and neuroimaging outcome of early treated young adult PKU patients: A longitudinal study. *Mol Genet Metab.* juin 2015;115(2-3):84-90.
25. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ERB. Neuropsychology of Early-treated Phenylketonuria: Specific Executive Function Deficits. *Child Dev.* 1990;61(6):1697-713.
26. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab.* déc 2013;110(4):418-23.
27. Romani C, Manti F, Nardecchia F, Valentini F, Fallarino N, Carducci C, et al. Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 28 nov 2019 [cité 28 févr 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883518/>
28. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(4):515-23.

29. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms☆☆☆. *Mol Genet Metab.* 2010;99:S22-32.
30. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab.* déc 2004;83(4):337-40.
31. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* oct 2002;25(6):431-6.
32. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch H-G, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol.* 2001;50(4):463-7.
33. Jaulent P, Charriere S, Feillet F, Douillard C, Fouilhoux A, Thobois S. Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *J Neurol.* févr 2020;267(2):531-42.
34. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 1 mai 2017;121(1):1-8.
35. Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, Spronsen FJ van, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):209-19.
36. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* oct 2000;159 Suppl 2:S74-79.
37. Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1 sept 2000;159(2):S145-8.
38. Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *Am J Public Health.* janv 1985;75(1):39-42.
39. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Mol Genet Metab.* 2013;110:S44-8.
40. Schmidt H, Burgard P, Pietz J, Rupp A. Intelligence and professional career in young adults treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* juill 1996;155 Suppl 1:S97-100.
41. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev.* juin 2007;17(2):91-101.
42. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive Outcomes in Early-Treated Adults With Phenylketonuria (PKU): A Comprehensive Picture Across Domains. *Neuropsychology.* mars 2017;31(3):255-67.
43. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* sept 2007;92(1-2):63-70.

44. Fannesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):757-66.
45. Burgard P, Schmidt E, Rupp A, Schneider W, Bremer HJ. Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1 janv 1996;155(1):S33-8.
46. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child*. mars 2007;92(3):213-8.
47. Feldmann R, Osterloh J, Onon S, Fromm J, Rutsch F, Weglage J. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. *Mol Genet Metab*. 1 mars 2019;126(3):246-9.
48. Hoeksma M, Reijngoud D-J, Pruim J, de Valk HW, Paans AMJ, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab*. avr 2009;96(4):177-82.
49. Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol*. mai 2007;29(4):436-41.
50. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2009;33(3):414-21.
51. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68.
52. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria — result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr*. 1 mars 1996;155(3):200-4.
53. Waisbren SE, Brown MJ, Sonnevile L de, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr*. 1994;83(s407):98-103.
54. Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Legemaat AM, Bosch AM, et al. Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology*. mai 2017;31(4):437-47.
55. Holtzman NA, Kronmal RA, van Doorninck W, Azen C, Koch R. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med*. 6 mars 1986;314(10):593-8.
56. Griffiths P, Campbell R, Robinson P. Executive function in treated phenylketonuria as measured by the one-back and two-back versions of the continuous performance test. *J Inher Metab Dis*. 1998;21(2):125-35.
57. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J. Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: Blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents young adults. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(4):445-55.

58. Rey F, Abadie V, Plainguet F, Rey J. Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris Study. *Eur J Pediatr.* juill 1996;155 Suppl 1:S39-44.
59. Cardona F, Leuzzi V, Antonozzi I, Benedetti P, Loizzo A. The development of auditory and visual evoked potentials in early treated phenylketonuric children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* févr 1991;80(1):8-15.
60. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* janv 2002;8(1):1-11.
61. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* oct 2010;101(2-3):99-109.
62. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* juin 2016;41(4):245-60.
63. Romani C, Manti F, Nardecchia F, Valentini F, Fallarino N, Carducci C, et al. Cognitive Outcomes and Relationships with Phenylalanine in Phenylketonuria: A Comparison between Italian and English Adult Samples. *Nutrients* [Internet]. 3 oct 2020 [cité 28 févr 2021];12(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599948/>
64. Pilotto A, Zipser CM, Leks E, Haas D, Gramer G, Freisinger P, et al. Phenylalanine Effects on Brain Function in Adult Phenylketonuria. *Neurology.* 19 janv 2021;96(3):e399-411.
65. Burgess NM, Kelso W, Malpas CB, Winton-Brown T, Fazio T, Panetta J, et al. The effect of improved dietary control on cognitive and psychiatric functioning in adults with phenylketonuria: the ReDAPT study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 18 janv 2021 [cité 28 févr 2021];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814424/>
66. Huijbregts S, de Sonnevile L, Licht R, Sergeant J, van Spronsen F. Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2002;22(2):481-99.
67. Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive Evidence for Revision of Treatment Targets and Guidelines for Phenylketonuria. *J Pediatr.* avr 2014;164(4):895-899.e2.
68. Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Dev.* déc 2001;72(6):1637-52.
69. Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Long-Term Follow-Up of Cognition and Mental Health in Adult Phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. *Behav Genet.* 2017;47(5):486-97.
70. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive Functioning, Memory, and Learning in Phenylketonuria. *Neuropsychology.* oct 2004;18(4):613-20.

71. Burton BK, Leviton L, Vespa H, Coon H, Longo N, Lundy BD, et al. A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab.* janv 2013;108(1):8-12.
72. Stemerding BA, Kalverboer AF, Meere JJ van der, Molen MW van der, Huisman J, Jong LWA de, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(6):548-62.
73. ten Hoedt AE, de Sonnevile LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MCH, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis.* févr 2011;34(1):165-71.
74. Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S. Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single-centre experience. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 24 mars 2016 [cité 7 mars 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806494/>
75. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria☆. *Mol Genet Metab.* 2010;99:S3-9.
76. White DA, Connor LT, Nardos B, Shimony JS, Archer R, Snyder AZ, et al. Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S41-46.
77. Peng SS-F, Tseng W-YI, Chien Y-H, Hwu W-L, Liu H-M. Diffusion tensor images in children with early-treated, chronic, malignant phenylketonuric: correlation with intelligence assessment. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2004;25(9):1569-74.
78. Sundermann B, Pfeleiderer B, Möller HE, Schwindt W, Weglage J, Lepsien J, et al. Tackling frontal lobe-related functions in PKU through functional brain imaging: a Stroop task in adult patients. *J Inherit Metab Dis.* juin 2011;34(3):711-21.
79. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninurias: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab.* déc 2002;77(4):304-13.
80. Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:103-24.
81. Thöny B, Ding Z, Martínez A. Tetrahydrobiopterin protects phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett.* 19 nov 2004;577(3):507-11.
82. the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* févr 2014;16(2):188-200.
83. Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant J-L, Feillet F. [Phenylketonuria, from diet to gene therapy]. *Med Sci MS.* sept 2020;36(8-9):725-34.
84. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S1-5.

85. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* sept 2016;8:103-10.
86. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child.* mars 1993;68(3):426-7.
87. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 20 nov 1980;303(21):1202-8.
88. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr.* sept 2004;163(9):540-6.
89. Feillet F, Muntau AC, Debray F-G, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* sept 2014;37(5):753-62.
90. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong C-T, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* mai 2014;112(1):9-16.
91. Levy HL, Guldborg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res.* mai 2001;49(5):636-42.
92. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* avr 2007;30(2):198-201.
93. Widaman KF. Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* 1 févr 2009;18(1):48.
94. Prick BW, Hop WCJ, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* févr 2012;95(2):374-82.
95. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis.* nov 2012;35(6):993-9.
96. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* nov 2018;125(3):228-34.
97. Masson E. Incidence des troubles neuropsychiatriques chez les patients adultes atteints de phénylcétonurie : résultats de la cohorte ECOPHEN [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1122761/incidence-des-troubles-neuropsychiatriques-chez-le>
98. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, Leuzzi V, Manti F, Musumeci A, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep.* sept 2018;16:39-45.
99. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* avr 2007;30(2):202-8.

100. Przyrembel H, Bremer H-J. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1 sept 2000;159(2):S129-35.
101. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CEM, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 15 févr 2015;10:17.
102. Stéphanie Schramm. Comorbidités des patients phénylcétonuriques, données de la CNAMTS. SFEIM; 2021.
103. Adler-Abramovich L, Vaks L, Carny O, Trudler D, Magno A, Caflisch A, et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol*. août 2012;8(8):701-6.
104. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RHS, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis*. avr 2011;34(2):449-54.
105. MacDonald A, Ahring K, Almeida MF, Belanger-Quintana A, Blau N, Burlina A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab*. déc 2015;116(4):242-51.
106. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S, et al. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 22 juill 2019 [cité 4 avr 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647060/>
107. SPF. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: </determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016.-volet-nutrition.-chapitre-corpulence>
108. Sena B dos S, de Andrade MIS, da Silva APF, Dourado KF, Silva ALF. OVERWEIGHT AND ASSOCIATED FACTORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PHENYLKETONURIA: A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 9 mars 2020 [cité 7 avr 2021];38. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063595/>
109. Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska-Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA, et al. Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci*. 1 sept 2019;64(2):409-14.
110. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S18-24.
111. Benson N, Hulac DM, Kranzler JH. Independent examination of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV): what does the WAIS-IV measure? *Psychol Assess*. mars 2010;22(1):121-30.
112. Masson E. La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/104766/la-bccogsep-une-batterie-courte-d-evaluation-des-f>

113. Langevin V. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). *Références en santé au travail*; 2013.
114. Billieux J, Rochat L, Ceschi G, Carré A, Offerlin-Meyer I, Defeldre A-C, et al. Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Compr Psychiatry*. juill 2012;53(5):609-15.
115. Ang Y-S, Lockwood P, Apps MAJ, Muhammed K, Husain M. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169938.
116. Seashore MR, Friedman E, Novelly RA, Bapat V. Loss of Intellectual Function in Children with Phenylketonuria After Relaxation of Dietary Phenylalanine Restriction. *Pediatrics*. 1 févr 1985;75(2):226-32.
117. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. mai 1990;65(5):472-8.
118. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. sept 2008;95(1-2):17-20.
119. Huijbregts S. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;40(1):7-15.
120. Schmidt E, Rupp A, Burgard P, Pietz J, Weglage J, de Sonneville L. Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *J Clin Exp Neuropsychol*. oct 1994;16(5):681-8.
121. Feldmann R, Denecke J, Pietsch M, Grenzebach M, Weglage J. Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatr Res*. juin 2002;51(6):761-5.
122. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: Non-executive cognitive abilities in individuals with PKU☆. *Mol Genet Metab*. 2010;99:S47-51.
123. Huijbregts SCJ, De Sonneville LMJ, Van Spronsen FJ, Berends IE, Licht R, Verkerk PH, et al. Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*. juill 2003;17(3):369-79.
124. Desviat LR, Pérez B, Bèlanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab*. sept 2004;83(1-2):157-62.
125. Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of BH4-responsiveness in phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. *Mol Genet Metab*. déc 2005;86 Suppl 1:S67-74.
126. Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, et al. Variability of Blood—Brain Ratios of Phenylalanine in Typical Patients with Phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1 mars 2001;21(3):276-84.
127. Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab*. déc 2007;92(4):287-91.

128. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 26 déc 2002;347(26):2122-32.

129. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S26-30.

AUTEUR : Nom : HUCKEBRINK

Prénom : Clarissa

Date de soutenance : 22 avril 2021

Titre de la thèse : Etude rétrospective descriptive de 91 patients phénylcétonuriques adultes dépistés en période néonatale au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Maladies métaboliques

DES + spécialité : Endocrinologie, diabétologie, nutrition

Mots-clés : Phénylcétonurie, maladie métabolique, phénylalanine, neurocognitif

Résumé :

Contexte : Les patients adultes phénylcétonuriques dépistés en période néonatale ont bénéficié depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte d'une prise en charge qui a évolué dans ses exigences. Cela pourrait partiellement expliquer leur situation actuelle, variable sur divers aspects cliniques. Les recommandations de ces dernières années ont renforcé la nécessité de maintenir ou de revenir à un régime limité en protéines naturelles, mais auquel l'adhésion reste problématique à l'âge adulte.

Méthode : Description d'une cohorte de 91 patients adultes dépistés en période néonatale au CHU de Lille depuis 1970, à partir de données rétrospectives datant de 2011 à 2020 : paramètres anthropologiques, cliniques, métaboliques, neurocognitifs, socio-économiques, osseux et nutritionnels.

Résultats : Cliniquement, 24,7% des patients présentent un point d'appel neurologique, lié de manière significative au contrôle métabolique à 1, 10 et 15 ans ($p < 0,05$). Près de 43% des patients ont des symptômes psychologiques et/ou psychiatriques, dont près de la moitié correspondent à des phénomènes d'anxiété. Le QI à l'âge pédiatrique est fortement corrélé à l'équilibre métabolique dans l'enfance. La médiane des 26 QI testés à l'âge adulte est dans la norme à 78 points (mais en deçà de celle de la population générale) et 18/30 patients ont une atteinte dysexécutive. L'obtention du baccalauréat est significativement associée au contrôle métabolique à 1 an et à 6 ans et également à celui de l'âge adulte ($p < 0,05$). L'insertion professionnelle effective chez 77,5% des patients est corrélée au contrôle métabolique à l'âge adulte ($p = 0,045$). Enfin, seuls 1/3 des patients suivent un régime restreint en protéines naturelles et associé à la prise de mélanges d'acides aminés (enrichis en vitamines et oligoéléments). Même dans cette situation, les carences nutritionnelles sont fréquentes, notamment en acides aminés ramifiés, fer, zinc et sélénium. Une baisse de la minéralisation osseuse est présente chez 11/45 patients, dont 9 sous régime de restriction protéique avec supplémentation en acides aminés.

Conclusion : L'atteinte neurologique, psychologique et/ou psychiatrique est fréquente. L'impact majeur du contrôle métabolique dans l'enfance et à l'adolescence sur le plan neurocognitif est confirmé. Celui à l'âge adulte devra être étudié sur le plan longitudinal avec le renforcement de la prise en charge suite aux nouvelles recommandations. L'adhésion au régime contraignant reste un enjeu.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Asseseurs :

Monsieur le Professeur François MAILLOT

Madame le Professeur Caroline MOREAU

Madame le Docteur Karine MENTION

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire DOUILLARD