



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MÉRIEUX**

Année 2018

N° 116

**COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES
DE LA PHÉNYLCÉTONURIE
CHEZ L'ADULTE**

Thèse

Présentée à L'Université Claude Bernard – Lyon 1

et soutenue publiquement le 17 Mai 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur Paul JAULENT

Né le 10 Août 1990

à Villeurbanne

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président

Frédéric FLEURY

Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directrice Générale des Services

Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est

Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud
Charles Mérieux

Doyen : Carole BURILLON

Institut des Sciences Pharmaceutiques
Et Biologiques (ISPB)

Directrice : Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie

Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques
De Réadaptation (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine

Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies

Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des
Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T.

Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières
Et Assurances (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

Observatoire de Lyon

Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat
Et de l'Education (ESPE)

Directeur : Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.

DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
RUFFION Alain	Urologie
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE	Anesthésie-Réanimation Urgence
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCO Patricia	Physiologie
GHEQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
KASSAI KOUPI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie, éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien Chirurgie	Orthopédique
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie Plastique
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
SALLE Bruno	Biologie et Médecine de la reproduction
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE NON TITULAIRE

FILBET Marilène	Thérapeutique
-----------------	---------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRES

DUBOIS Jean-Pierre
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEUR ASSOCIE SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie

LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PETER DEREK	Physiologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
ROLLAND Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire
SUBTIL Fabien	Biostatistiques
SUJOBERT Pierre	Hématologie
VALOUR Florent	Mal infect

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
 PERDRIX Corinne
 SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
LLORCA Guy	Thérapeutique
MOYEN Bernard	Chirurgie Orthopédique
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
PERRIN Paul	Urologie
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS, Président et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE, Membre

Monsieur le Professeur François DUCRAY, Membre

Madame le Docteur Sybil CHARRIÈRE, Co-directrice de Thèse

Madame le Docteur Chloé LAURENCIN, Membre

REMERCIEMENTS

Au président du Jury,

Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon internat. J'ai vraiment hâte de travailler dans votre équipe.

Aux membres du Jury,

Madame le Docteur Sybil CHARRIÈRE,

Je te remercie de m'avoir aidé à perfectionner ce travail. Merci pour ton soutien, et surtout pour ton dynamisme. J'ai beaucoup apprécié notre collaboration et j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble.

Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury de thèse et pour vos précieux conseils. Merci d'avoir partagé avec moi votre passion de la clinique, de la neurologie et de l'histoire de la médecine.

Monsieur le Professeur François DUCRAY,

Je vous remercie pour votre présence au sein de mon jury de thèse, pour votre gentillesse et votre disponibilité. J'ai vraiment apprécié de travailler avec vous, et j'admire particulièrement pour votre optimisme et votre sérénité.

Madame le Docteur Chloé LAURENCIN,

Je te remercie pour ton amitié, ta disponibilité et ton soutien depuis mon premier jour d'interne. Je suis ravi que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse, et j'ai hâte que nous travaillions ensemble au 401.

A ma compagne, Adelaïde,

Je te remercie pour ta patience et ta présence à mes côtés depuis maintenant plus de 3 ans. Je n'aurais jamais pu arriver jusqu'ici sans ton soutien indéfectible.

A mes Parents,

Merci pour votre soutien, votre amour et votre bienveillance. Je ne serais jamais arrivé jusque-là sans vous.

A mes 3 petites sœurs Coline, Louise et Diane,

Je vous remercie pour votre présence éternelle, vos encouragements, et surtout votre patience.

A ma grand-mère Monique, mais aussi à mes grands-parents qui ne sont plus là,

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre soutien et votre disponibilité. Merci d'avoir veillé sur moi ainsi que sur le reste de la famille.

A toute ma famille,

Merci à vous d'être là tout simplement. Je vous remercie de m'avoir soutenu, écouté et encouragé depuis toujours.

A tous mes amis de la fac,

Je remercie Polo, la Grenouille, Bob, Marion, Mael, Mémé, l'Hirondelle, Antoine, Sophie, Pingoo, Benoit et Stephen pour tous les supers moments que nous avons passés depuis la P2 ! J'espère que nous resterons proches pendant encore de nombreuses années.

A tous mes co-internes de Neurologie,

Je vous remercie pour tous les moments que nous avons partagés tout au long de l'internat. Je remercie particulièrement mes 2 co-internes de choc, Lucie et Antoine pour leur patience.

A tous mes collègues de travail,

Merci pour votre accueil, vos conseils et votre patience. Je remercie aussi le Docteur Philippe PETIOT, car si je n'étais pas passé dans son service en temps qu'externe, je n'aurais jamais été neurologue. Un grand merci aussi à l'équipe de Valence que je n'oublierai jamais !

Aux Professeurs François FEILLET et Alain FOUILHOUX,

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de ce travail. J'espère que nous pourrons à nouveau travailler ensemble.

Et à mon chien, Mozzie,

Merci d'être là pour nous redonner le sourire dans n'importe quelle situation !

TABLES DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	15
II.	GÉNÉRALITÉS	16
	A. Histoire	16
	B. Génétique	18
	C. Mécanismes biochimiques et Physiopathologie	18
	1. Métabolisme	18
	2. Physiopathologie	21
	D. Epidémiologie.....	22
	E. Aspects cliniques	23
	1. La Phénylcétonurie traitée	23
	2. La Phénylcétonurie non traitée	24
	F. Diagnostic	25
	1. Dépistage néonatal généralisé	25
	2. Diagnostic tardif	26
	G. Traitements	27
	1. Régime pauvre en phénylalanine	27
	2. Dichlorhydrate de saproptérine (BH4)	30
	3. Traitements à l'étude	31
	H. Surveillance	32
	1. Surveillance clinique	32
	2. Surveillance paraclinique	32
	3. Grossesse	34
	4. Conseil génétique	34
III.	MATÉRIEL ET MÉTHODES	35
IV.	RÉSULTATS	37
	A. Série de Cas	37

1. Patient 1	37
2. Patient 2	39
3. Patient 3	41
4. Patient 4	43
5. Patient 5	44
B. Revue de la littérature et synthèse des données	46
1. Anamnèse	46
2. Clinique	47
3. Paraclinique	50
4. Traitement et évolution	50
V. DISCUSSION	52
VI. CONCLUSIONS	56

I. INTRODUCTION

La Phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive rare caractérisée par le déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase, responsable de la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Il en résulte une accumulation de phénylalanine dans le sang à l'origine de troubles neurologiques graves chez l'enfant mais aussi chez l'adulte.

Ces troubles peuvent néanmoins être évités par l'instauration précoce d'un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine et une supplémentation en acides aminés sans phénylalanine. C'est pour cette raison que plusieurs pays ont mis en place un programme de dépistage de tous les nouveau-nés. En France le dépistage est systématique à la naissance depuis 1972, et réalisé par le test de Guthrie.

Depuis cette époque, le pronostic de la maladie a considérablement évolué, mais un suivi multidisciplinaire systématique est indispensable pour veiller à l'observance du traitement et dépister d'éventuelles carences associées au régime. Cette surveillance passe par des dosages réguliers de la phénylalaninémie. Le régime et les objectifs thérapeutiques sont assez bien codifiés chez l'enfant. Ainsi, les complications neurologiques sont devenues exceptionnelles chez l'enfant et sont généralement la conséquence d'une mauvaise observance du traitement. Elles sont alors une source de handicap, parfois sévère, pour le patient.

En revanche, les taux cibles de phénylalanine font encore débat aujourd'hui chez l'adulte, l'hyperphénylalaninémie ayant longtemps été considéré comme non dangereuse chez l'adulte.

Avec le vieillissement de la population dépistée, des cas de complications neurologiques sont apparus dans la littérature à l'âge adulte et des nouvelles données d'imagerie et de physiologie cérébrale, viennent remettre en cause l'innocuité de taux élevés de phénylalanine chez l'adulte. Néanmoins il existe peu de descriptions cliniques, et la symptomatologie est extrêmement variable. L'IRM cérébrale est souvent utilisée pour guider le diagnostic et évaluer le retentissement neurologique.

Après avoir effectué un rappel détaillé de la Phénylcétonurie, de sa découverte aux dernières recommandations thérapeutiques, nous ferons la description d'une série de 5 patients adultes atteints de Phénylcétonurie, suivis aux centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Lyon et de Nancy, et qui ont présenté des complications neurologiques en lien avec leur maladie. Nous compléterons cette analyse par une revue de la littérature de l'ensemble des cas similaires publiés. L'objectif sera de décrire les manifestations neurologiques cliniques et radiologiques que l'on peut observer chez des adultes atteints de Phénylcétonurie. Nous nous intéresserons également à leur évolution sous traitement adapté.

II. GÉNÉRALITES

A. Histoire

La découverte de la Phénylcétonurie remonte à 1934 et est attribuée à Asbjørn Følling, médecin et biochimiste à l'Institut de Physiologie d'Oslo. Cette année-là, il est contacté par un couple au sujet de leurs deux enfants qui présentent un retard mental. L'ainée, âgée de 6 ans, présente de gros troubles du langage avec une impossibilité de formuler des phrases complètes. Son frère, âgé de 4 ans, ne peut tenir sa tête droite, ne communique que par des sons et des cris, et présente un nystagmus permanent. L'examen clinique de Følling n'apporta pas plus d'élément.

Les parents décrivaient également une odeur gênante émanant des 2 enfants, qui amènera Følling à effectuer une recherche de corps cétoniques dans les urines avec du chlorure de fer. Habituellement le test vire au violet si les urines contiennent des cétones et au rouge/brun si le test est négatif. Sur les urines des 2 enfants, le test virera au vert. Perplexe et déterminé à en identifier la cause, Følling travailla pendant plusieurs mois à essayer d'isoler la substance responsable de cette réaction chimique, et finalement, il réussit à isoler le phénylpyruvate^{1,2}.

Asbjørn Følling émettra alors l'hypothèse que le retard mental des 2 enfants est lié à la présence du phénylpyruvate, un acide organique issu de la désamination oxydative de la phénylalanine, dans les urines. Il se mettra alors à collecter l'urine de plusieurs centaines de jeunes patients, présentant un retard mental, au sein d'une institution d'Oslo. Il isola 8 autres patients présentant la même anomalie dont deux frères. Il remarqua également que ces personnes présentaient une peau claire, de l'eczéma, et des troubles de la marche.

Fort de cette découverte, Følling publia ses recherches dans un journal allemand en expliquant que la présence de phénylpyruvate dans les urines était probablement due à une incapacité de métaboliser l'acide aminé correspondant : la phénylalanine. Il employa alors le terme de *Imbecillitas phenylpyrovica* pour décrire cette maladie³. Lionel Penrose, un généticien anglais suggéra le terme plus court de phenylketonuria (phénylcétonurie) utilisé encore aujourd'hui⁴.

Avec la collaboration de Lous Morh, un généticien, et de Lars Ruud, un étudiant en médecine, il identifia trente-quatre autres patients provenant de vingt-deux familles différentes, et parvint à démontrer la transmission autosomique récessive de la maladie⁵.

Pour démontrer que la présence de phénylpyruvate dans les urines provenait d'un défaut de métabolisation de la phénylalanine, Følling devait parvenir à mesurer le taux de cet acide aminé dans le sang. Grâce à l'aide de biologistes, Karl Closs et Sverre Dick, il réussit à démontrer le lien entre hyperphénylalaninémie et Phénylcétonurie en utilisant une bactérie, *Proteus vulgaris*, capable de convertir la phénylalanine en phénylpyruvate⁶.

En 1953, Udenfried et Cooper découvrirent la phénylalanine hydroxylase (PAH), l'enzyme qui transforme la phénylalanine en tyrosine, et la même année Jervis démontra que le défaut d'hydroxylation de la phénylalanine était provoqué par l'inactivité de cette enzyme⁷. C'est finalement Horst Bickel, pédiatre allemand, qui en 1954 démontra qu'un régime pauvre en phénylalanine dès la naissance permettait de prévenir l'apparition d'un retard mental⁸.

Le premier test de dépistage de la Phénylcétonurie est mis au point par le Docteur Willard Centerwall en 1957⁹. Ce test consistait à verser du chlorure de fer sur les couches mouillées ; si l'urine devenait verte, le test était positif. Ce mode de dépistage n'a pas été généralisé car les enfants testés devaient avoir au moins quelques semaines de vie pour que le phénylpyruvate soit en quantité suffisante dans les urines pour que le test se positive. En 1962, Robert Guthrie, microbiologiste américain, mis au point une méthode plus facile de dépistage chez les nouveau-nés consistant à rechercher une hyperphénylalaninémie sur un simple dépôt de gouttelettes de sang sur un papier buvard¹⁰. Suite à cette découverte, plusieurs pays mettront en place un dépistage généralisé de tous les nouveau-nés, dont la France en 1972. Il s'agit de la première pathologie en France qui bénéficiera d'un dépistage systématique à la naissance.



Figure 1: A: Asbjørn Følling; B: Robert Guthrie

B. Génétique

La Phénylcétonurie est la conséquence d'une mutation du gène PAH situé sur le chromosome 12 et qui code pour une enzyme, la Phénylalanine hydroxylase. Il s'agit d'un gène de 90 kb composé de 13 exons. A ce jour près d'un millier de mutations ont été répertoriées dans la base de données BIOPKU : 996 mutations identifiées au 29 juin 2017¹¹. 60% de ces mutations sont des mutations faux sens, 14% sont des mutations entraînant une altération de l'épissage, et 12% sont des délétions¹². Tous les exons peuvent être touchés même si la plupart des mutations surviennent sur les exons 3, 6, 7 et 11. La localisation et le type de mutation ont des conséquences différentes sur l'activité de l'enzyme et sur le phénotype. Environ 5% des mutations n'entraînent pas de modification de l'activité de l'enzyme.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, ce qui signifie que les 2 allèles doivent être mutés pour que la maladie s'exprime, et ce qui explique la plus forte prévalence de la maladie dans les populations où la consanguinité est importante.

C. Mécanismes biochimiques et Physiopathologie

1. Métabolisme

La phénylalanine plasmatique a 2 origines : exogène (dégradation des protéines alimentaires) et endogène (dégradation des protéines de l'organisme). Il s'agit d'un acide aminé essentiel qui permet ensuite la synthèse des protéines de l'organisme. On la trouve dans tous les aliments communs notamment les viandes et poissons, œufs, produits laitiers, céréales et légumineuses, et en faible quantité dans les légumes et les fruits.

Une fois absorbée elle est ensuite métabolisée en tyrosine par les cellules du foie grâce à la PAH. Cette transformation nécessite la présence de son cofacteur la tétrahydrobioptérine (BH4), mais aussi d'oxygène et de fer.

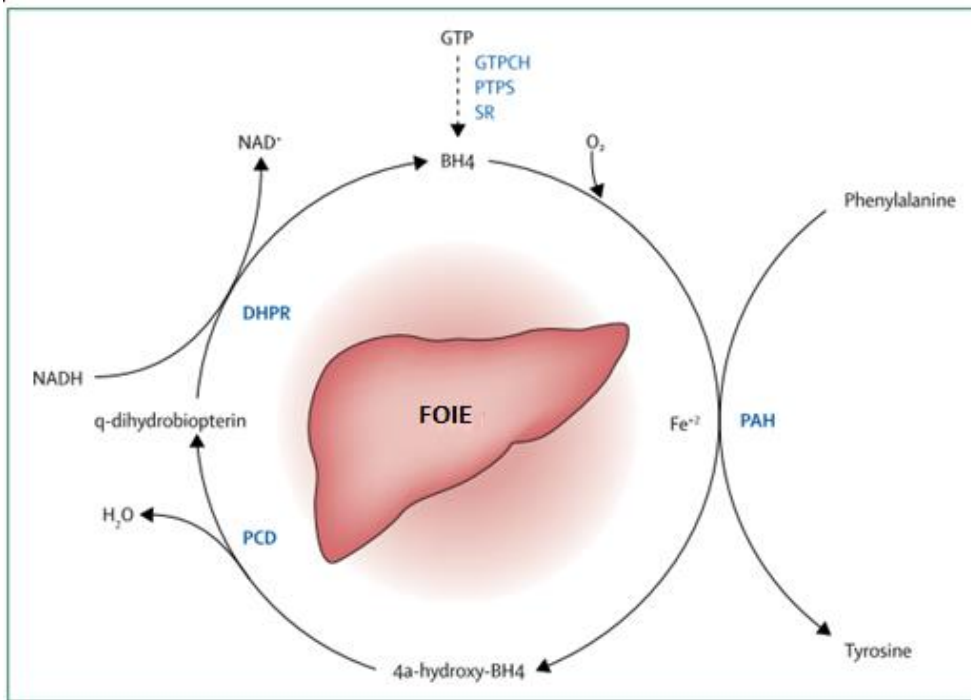


Figure 2 : Métabolisme de la Phénylalanine. (D'après *Blau N et al. Lancet. 2010*)¹⁰³

GTPCH : GTP cyclohydrolase 1. PTPS : 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase. SR : Sepiapterin reductase. BH4 : tetrahydrobiopterin. DHPR : Dihydropteridine reductase. PCD : Phénylalanine carbinolamine 4a-dehydratase. PAH : Phénylalanine hydroxylase. GTP : guanosine triphosphate.

De manière générale, les troubles du métabolisme de la phénylalanine se caractérisent par une diminution ou un blocage de l'hydroxylation de la phénylalanine entraînant en amont l'accumulation de cette dernière à l'origine d'une toxicité pour certains organes, et en aval la baisse de la tyrosinémie et ses conséquences sur la synthèse des catécholamines et de la mélanine. La tyrosine devient alors un acide aminé essentiel. Ces anomalies métaboliques peuvent avoir différentes origines et les systèmes enzymatiques mis en jeu sont nombreux.

L'augmentation des concentrations de phénylalanine à deux origines principales. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'un déficit en PAH, qui constitue la Phénylcétonurie à proprement parlé. Une classification a été proposée en fonction de la concentration plasmatique de phénylalanine à la naissance¹³. La phénylalaninémie est exprimé en $\mu\text{mol/L}$ mais elle est aussi fréquemment exprimée en mg/dL avec un rapport $\mu\text{mol/L}$ sur mg/dL de 60 ($60 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$).

- Phénylcétonurie typique ($\text{Phe} > 1200 \mu\text{mol/L}$)
- Phénylcétonurie atypique ($600 \mu\text{mol/L} < \text{Phe} < 1200 \mu\text{mol/L}$)
- Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) ($180 \mu\text{mol/L} < \text{Phe} < 600 \mu\text{mol/L}$)

Cette classification tend à être remise en cause au profit de 2 groupes simplifiés. L'intérêt de la classification étant de guider la prise en charge des patients, à l'instar de ce qui est proposé par le récent consensus européen de prise en charge de la Phénylcétonurie⁴⁷, l'HAS propose en 2018 une classification simplifiée par rapport à la classification antérieure²⁸.

- Les patients HMP sont ceux dont les taux de phénylalanine plasmatiques sont inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui ne nécessitent donc pas de traitement.
- Les patients phénylcétonuriques sont ceux dont les taux de phénylalanine plasmatiques sont supérieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui doivent être traités. Au sein de ces patients, on pourra déterminer deux sous-groupes en fonction de la sensibilité ou non au BH4 (Phénylcétonurie BH4 sensibles ou non).

Plus rarement, l'hyperphénylalaninémie est la conséquence d'une anomalie de la synthèse ou de la régénération en BH4, cofacteur de la PAH. Il fut supposé en 1974 que l'hyperphénylalaninémie de certains patients ne pouvait être la conséquence d'un déficit « classique » en phénylalanine hydroxylase en raison de l'observation de symptômes neurologiques inhabituels et non prévenu par le régime pauvre en phénylalanine¹⁴⁻¹⁵, même lorsque celui-ci est instauré précocement. Ces déficiences, qualifiées auparavant d'hyperphénylalaninémie « malignes », sont dues à des défauts inhérent aux bioprotéines synthétases. Il peut s'agir de déficits en GTP cyclohydrolase (GTPCH) en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase (PTPS), en dihydroptéridine-réductase (DHPR), ou en ptérine-4 α -carbinolamine déshydratase (PCD) à l'origine d'hyperphénylalaninémies¹⁶. Leurs conséquences métaboliques sont nombreuses : perturbation métabolique de la voie des ptérides, hyperphénylalaninémie, déficit en dopamine, induisant une augmentation de prolactine et une baisse d'acide homovanillique dans le LCR, déficit en catécholamines et mélanine, déficit en sérotonine induisant une baisse de l'acide-5 hydroxyindolacétique dans le LCR. Le déficit en dopamine est l'origine d'un tableau de dystonie généralisée particulièrement sensible à la lévodopa. Il s'agit alors le plus souvent d'une mutation du gène qui code pour la GTP cyclohydrolase 1¹⁷.

Un nouveau déficit pouvant entraîner une hyperphénylalaninémie a été décrit en 2017. Il s'agit du déficit en DNAJC12, une molécule chaperonne qui stabilise la PAH mais également les autres hydroxylases responsables de la synthèse des neurotransmetteurs⁹⁹. Ces patients nécessitent un traitement par BH4 et par neurotransmetteurs.

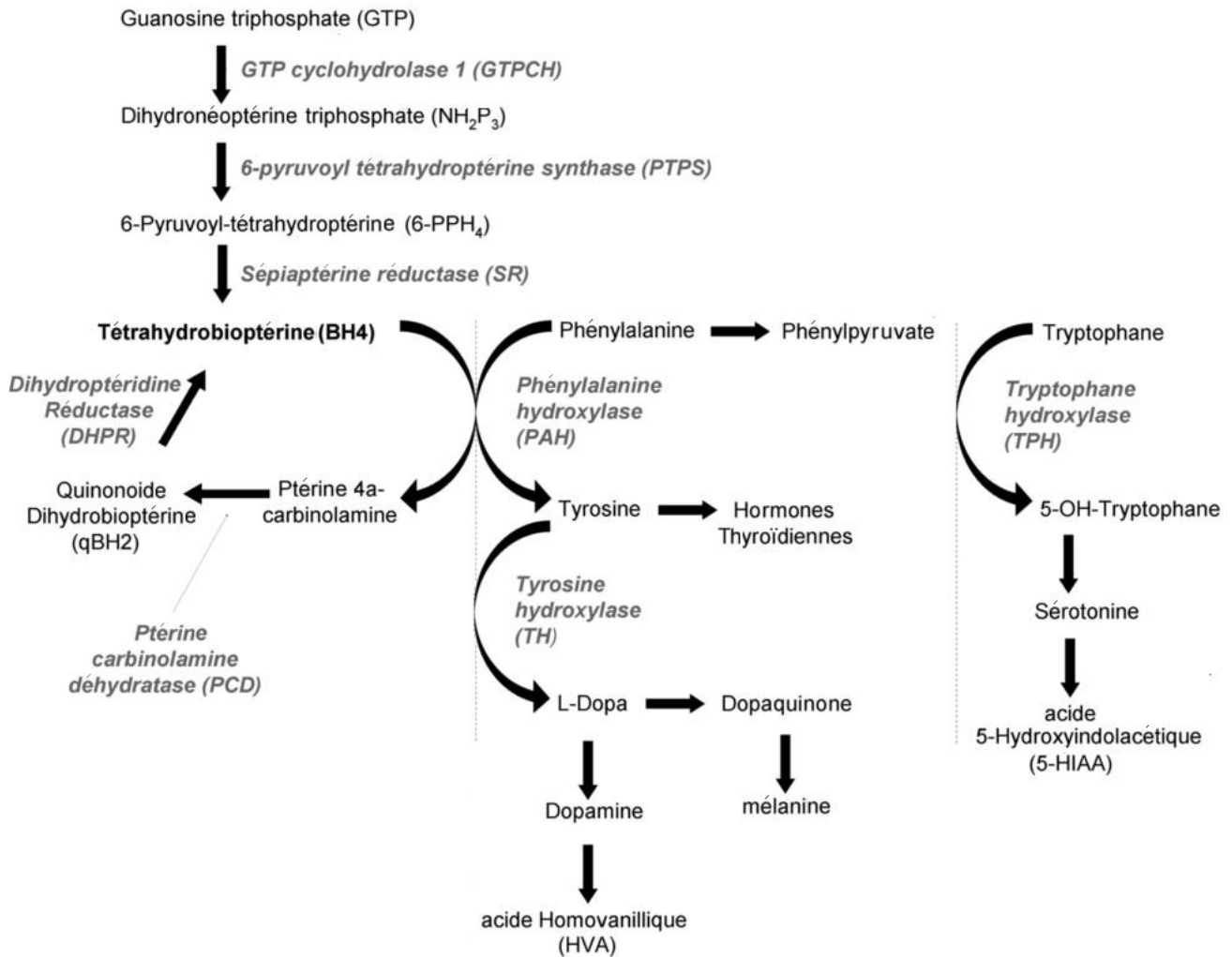


Figure 3 : Métabolisme du BH4, phénylalanine, tyrosine et tryptophane. (D'après Clot F et al. Brain 2009)¹⁰⁴

2. Physiopathologie

La phénylalanine est un acide aminé essentiel dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation. Elle est nécessaire à la synthèse de nombreuses protéines de l'organisme. Les besoins en phénylalanine varient peu avec l'âge. Les patients atteints de Phénylcétonurie présentent un déficit en phénylalanine hydroxylase empêchant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Il en résulte une augmentation du taux de phénylalanine dans le sang, à l'origine des anomalies cliniques, en particulier neuropsychiatriques.

Les processus physiopathologiques de cette maladie ne sont aujourd'hui pas entièrement connus. A l'origine, on expliquait les symptômes par une toxicité directe de la phénylalanine sur les cellules cérébrales¹⁸. Il semble en réalité que les mécanismes soient plus complexes et plus nombreux.

La phénylalanine est transportée à travers la barrière hémato-encéphalique grâce à la protéine LAT1 qui transporte également d'autres acides aminés comme la tyrosine et le tryptophane. En cas d'hyperphénylalaninémie, les acides aminés entre alors en compétition pour pénétrer dans le système nerveux central¹⁹, ce qui entraîne un déficit intracérébral en acides aminés neutres en particulier la tyrosine et le tryptophane, précurseurs de nombreux neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine). Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs²⁰.

L'hyperphénylalaninémie aurait par ailleurs une forte influence sur la myélinisation. En effet des études neuropathologiques avaient déjà souligné qu'il existait une hypomyélinisation des axones, une arborisation dendritique moins dense et un nombre de synapse plus faible dans les cerveaux de patients atteints de Phénylcétonurie²¹. Des chercheurs avaient par la suite montré chez la souris, qu'en présence d'un taux élevé de phénylalanine, les oligodendrocytes adoptaient un phénotype non myélinisant²². Néanmoins des travaux plus récents contredisent ces éléments^{23, 24}.

D'autres mécanismes ont été proposés tels qu'une perturbation de la neurotransmission glutamatergique²³ directement liée aux taux élevés de phénylalanine ou encore une diminution de l'activité de la pyruvate kinase²⁴.

L'hypopigmentation cutanée et des phanères observée dans la maladie est la conséquence indirecte de la carence en tyrosine qui permet la production de L-dopa puis de mélanine.

D. Epidémiologie

La prévalence de la Phénylcétonurie varie à travers le monde. En Europe elle est comprise entre un cas sur 3000 et un cas sur 30000 naissances²⁵ selon les pays. Les pays avec une forte consanguinité ont une prévalence plus forte, comme en Turquie avec environ un cas sur 4000 naissances²⁶. La Finlande a le taux le plus bas d'Europe avec un cas pour 100000 naissances²⁷.

En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. 33 600 000 nouveaux nés ont bénéficié du dépistage en France entre 1972 et 2016. Au cours de cette période, 2043 Phénylcétonuries et 1357 hyperphénylalaninémies modérées (HMP) ont été dépistées. Ceci donne une fréquence moyenne de 1/16468 pour la Phénylcétonurie et de 1/9895 si l'on inclut les HMP²⁸. Cette fréquence varie selon les

régions. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. La fréquence des hétérozygotes est variable en fonction des ethnies. En France, cette fréquence est estimée à 1/65²⁹.

En Asie, la prévalence est plutôt faible avec une naissance sur 70000 au Japon³⁰, une sur 200000 en Thaïlande³¹, et entre une sur 15000 et une sur 105000 selon les régions en Chine^{32, 33}. Aux Etats Unis elle est d'environ une naissance sur 15000³⁴, et en Amérique Latine elle varie entre un cas pour 25000 et un cas pour 50000 naissances³⁵. Il semble qu'en Afrique la maladie soit assez rare³⁴.

E. Aspects cliniques

1. La phénylcétonurie non traitée.

Avec la mise en place du dépistage néonatal généralisé, ce tableau clinique est exceptionnel. Toutefois certains nouveau-nés peuvent échapper au dépistage (erreur de rendu de dépistage, enfants nés dans des pays où le dépistage n'existe pas). En l'absence de régime adapté, ces enfants vont rapidement développer des troubles neurologiques graves avec au premier plan un retard mental progressif le plus souvent sévère, associé à une microcéphalie³⁶. Dans la cohorte de Pitt et al, 45% des patients présentaient un QI < 35, et seul 7% présentait un QI > 70⁶. En général le niveau de déficit intellectuel est stable après l'enfance bien que l'on ait pu observer des détériorations neurologiques chez l'adulte avec la mise en évidence de processus de démyélinisation. Le retard mental s'accompagne généralement de troubles de la marche avec hypertonie pyramidale associé à un tremblement d'attitude des membres supérieur parfois invalidant³⁶. Des tableaux extrapyramidaux, notamment dystoniques sont plus rarement observés et sont généralement la conséquence d'un déficit en BH4⁸⁵. Près de la moitié des enfants non traités développe de l'épilepsie généralisée³.

Des anomalies psychiatriques sont fréquemment associées, notamment des troubles du comportement, hyperactivité, auto agressivité et parfois même un trouble autistique. Plus rarement il existe des symptômes psychotiques avec des tableaux proches de la schizophrénie³⁷.

Les troubles des phanères, avec hypopigmentation globale, étaient fréquemment observés dans les formes non traitées de Phénylcétonurie de l'enfant. Ils sont secondaires au déficit en mélanine, lui-même conséquence du déficit en tyrosine. Ces enfants ont généralement la peau très pâle, les cheveux blonds et

les yeux bleux³⁶. Enfin, l'accumulation de phénylpyruvate dans la sueur et les urines peut être à l'origine d'une odeur caractéristique dite « de souris » ou « de moisi »⁷⁹.

2. La Phénylcétonurie traitée

L'instauration précoce d'un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine et une supplémentation en acides aminés permettent un développement psychomoteur normal chez l'enfant³⁸. Néanmoins, même chez les patients traités précocement il n'est pas rare d'observer, pendant le développement et à l'âge adulte, des manifestations neurologiques et psychiatriques plus discrètes.

Sur le plan neurologique, si le régime est bien suivi, il n'y a le plus souvent pas de troubles sévères. Cependant il est possible d'observer chez 10 à 30% des patients un tremblement fin d'attitude touchant généralement les membres supérieurs, aggravé par le stress et les émotions. A l'examen clinique il n'est pas rare de retrouver des réflexes vifs aux quatre membres sans autre signe pyramidal et sans que le patient n'ait de difficultés de marche³⁹. En revanche, les carences vitaminiques liées au régime, en particulier pour les vitamines B12, peuvent entraîner des troubles neurologiques graves⁴⁰, notamment un tableau de sclérose combinée de la moelle associant une tétraparésie spastique et des troubles de la sensibilité profonde.

Sur le plan psychologique, il existe souvent des altérations légères du fonctionnement intellectuel⁴¹⁻⁴³. On observe aussi fréquemment des symptômes psychiatriques à partir de l'adolescence, parfois sévères. Les troubles de l'humeur, en particulier la dépression, sont au premier plan et toucheraient environ 25% des adultes traités, majoritairement les femmes⁴⁴. Les manifestations anxieuses sont fréquentes (entre 20 et 25%), et sont de type anxiété généralisée, phobie, crises de paniques. Plus rarement ces individus peuvent présenter des symptômes psychotiques, mais un régime adapté permet généralement de prévenir ces troubles⁴⁵.

Une des conséquences du régime hypoprotidique est le risque de survenue chez l'enfant de trouble de la croissance et d'une augmentation de l'indice de masse corporelle. Chez l'adulte, il existe un risque d'ostéopénie, voire d'ostéoporose⁴⁶, notamment par carence en calcium et en vitamine D, qui impose une surveillance régulière de la densité minérale osseuse⁴⁷. Ces troubles sont prévenus par la supplémentation systématique en acide aminés, vitamines, minéraux et oligoéléments.

F. Diagnostic

1. Dépistage néonatal généralisé

En 1968, l'OMS a défini les critères auxquels devait répondre une maladie pour justifier un dépistage de masse⁴⁸ :

- la maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- la maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- l'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- l'histoire naturelle de la maladie est connue
- le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- la recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée

A l'heure actuelle, 5 maladies répondent aux critères pour un dépistage de masse en période néonatale :

- la phénylcétonurie depuis 1972.
- l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978.
- la drépanocytose depuis 1989 dans les Dom-Tom et 1995 en métropole.
- l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995.
- la mucoviscidose depuis 2002

Un prélèvement de sang capillaire pour le test de Guthrie est actuellement réalisé chez tous les nouveau-nés au troisième jour de vie par une piqûre au talon. Les gouttes de sang sont ensuite déposées sur un papier buvard standardisé que l'on laisse sécher à température ambiante. Le prélèvement est ensuite envoyé le jour même au laboratoire.

Il existe plusieurs techniques de dépistage mais la plus pratiquée par les laboratoires français est celle de la fluorimétrie. La phénylalanine réagit avec de la ninhydrine en présence de cuivre pour former un complexe

fluorescent permettant de la doser³⁹. Le test est considéré comme positif si le taux de phénylalanine plasmatique est supérieur à 180 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL).

En dehors de la Phénylcétonurie et du déficit en BH4 il existe d'autres causes d'hyperphénylalaninémie chez le nouveau-né. S'il s'y associe une hypertyrosinémie on évoquera alors une hyperphénylalaninémie transitoire du prématuré, une augmentation de la prise alimentaire de protéines, ou une maladie hépatique (incluant la galactosémie). A l'inverse, s'il n'y a pas d'hypertyrosinémie, on s'orientera vers une maladie rénale ou inflammatoire sévère, ou bien encore d'une hyperphénylalaninémie secondaire à une prise de médicament (triméthoprim, methotrèxate, antifolate).

Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de phénylalanine est supérieur 180 $\mu\text{mol/L}$. Cependant, la prise en charge immédiate dépend du niveau de phénylalanine dosé lors de ce dépistage. Si le taux est situé entre 180-360 $\mu\text{mol/L}$ (3 et 6 mg/dL) sur 2 prélèvements ou s'il est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) sur un seul prélèvement, le laboratoire de dépistage prévient immédiatement le centre médical responsable du traitement où l'enfant sera examiné, et celui-ci bénéficiera d'un contrôle de la phénylalaninémie, un dosage des bioprotéines urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine pour dépister un déficit du métabolisme du BH4, un bilan hépatique et chromatographie des acides aminés plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie, et un test au BH4 si le taux de phénylalanine contrôle est supérieur 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL)^{28,29}. Ces examens ont pour but d'identifier la forme phénotypique de l'enfant afin de débiter au plus vite un régime alimentaire adapté.

2. Diagnostic tardif

Le diagnostic de la Phénylcétonurie à l'âge adulte s'adresse à des personnes nées en France avant l'instauration du dépistage néonatal systématique ou à celles qui sont nées dans un pays où le dépistage n'est pas réalisé. Malgré les signes d'appel caractéristiques de cette maladie, certains malades développent des formes peu symptomatiques pouvant passer inaperçues ou se révélant tardivement. En présence de symptômes neurologiques pouvant faire évoquer une Phénylcétonurie chez l'enfant ou l'adulte, le diagnostic peut être réalisé avec un simple dosage des acides aminés plasmatiques, mettant en évidence une hyperphénylalaninémie. Le diagnostic moléculaire est ensuite réalisé en génétique par séquençage du gène de la phénylalanine hydroxylase.

Le diagnostic peut exceptionnellement être réalisé chez des patientes après une mise au monde d'enfants ayant une embryofœtopathie accompagné d'une microcéphalie et d'une cardiopathie⁴⁹.

G. Traitements

1. Régime pauvre en phénylalanine

En l'absence de traitement permettant de corriger le déficit enzymatique lui-même, le régime alimentaire pauvre en phénylalanine s'est très vite imposé comme le traitement de première intention pour contrôler l'hyperphénylalaninémie, et reste aujourd'hui le traitement de référence de la Phénylcétonurie⁸. Il doit être instauré le plus précocement possible en période néonatale pour prévenir les complications neurologiques liées à la maladie.

Les apports pauvres en protéines sont la base du régime diététique, principalement en excluant les viandes animales, le poisson, les œufs et produits laitiers, les féculents et les légumineuses. L'apport indispensable de phénylalanine est assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie, puis des quantités contrôlées de légumes, pommes de terre et fruits. Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal voire supérieur aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas de protéines²⁹.

Enfin des produits hypoprotidiques sont associés au régime alimentaire. Ces produits permettent la couverture des besoins caloriques et la diversification de l'alimentation nécessaire à l'observance du régime hypoprotidique strict. Ils se présentent sous forme d'aliments riches en glucides et en lipides (tels que des pâtes, lait, gâteaux, céréales, pain, farine ...) avec une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéines d'un aliment normal de même catégorie.

Un cas particulier concerne l'aspartame. Cet additif alimentaire est utilisé dans un grand nombre de produits alimentaires et de spécialités pharmaceutiques. Il s'agit d'un dipeptide qui, une fois absorbé par l'organisme, se scinde en deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine. Il est indispensable de tenir compte de cet apport supplémentaire de phénylalanine lors de la consommation d'aspartame et d'être très vigilant à l'encontre des prescriptions médicales⁵⁰. Il est donc recommandé de toujours vérifier l'excipient d'un médicament avant de le délivrer à une personne phénylcétonurique²⁹.

L'exclusion des aliments riches en protéines expose aux carences en divers nutriments tels que l'azote, autres acides aminés essentiels, minéraux, vitamines et oligoéléments. L'alimentation du patient atteint de Phénylcétonurie doit donc être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés, en particulier la tyrosine qui devient indispensable en cas de déficit en phénylalanine hydroxylase³⁴. Les mélanges d'acides aminés sont enrichis en vitamines, minéraux et oligo-éléments permettant de couvrir les besoins

nutritionnels du sujet. Leur prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en quatre prises au moment des repas.

Ces dernières années, il a été développé une alternative aux mélanges d'acides aminés standards dont l'observance est difficile en raison de leur goût : le glycomacropéptide. Il s'agit d'une protéine naturelle qui provient du petit lait et qui a la particularité de contenir très peu de phénylalanine. Des mélanges d'acides aminés et des aliments spéciaux ont donc été développés à partir de cette protéine, dont le goût neutre est très apprécié des patients et facilite l'observance. Ces produits sont déjà commercialisés dans d'autres pays et devraient l'être prochainement en France⁵¹⁻⁵².

Pour diminuer rapidement la phénylalaninémie, un régime sans phénylalanine à base d'une préparation nutritionnelle complète adaptée aux besoins du nouveau-né avec supplémentation en acides aminés est instauré dès les premiers jours de vie. Lorsque le taux redevient normal, la réintroduction de phénylalanine se fait en y associant soit du lait pour nourrisson soit du lait maternel. Vers l'âge de 6 mois, lors de la diversification alimentaire l'introduction de quantités contrôlées de fruits et des légumes entraîne une diminution des quantités de lait apportées par le régime pour ne pas dépasser la tolérance en phénylalanine du patient (régime sous forme de part échangeable, une part apportant 20 mg de Phénylalanine). Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés et les aliments hypoprotidiques.

Table d'équivalence des FRUITS & LÉGUMES

Extrait du Consensus Français National des parts pondérales des fruits et légumes - 2009 - Diététiciens SFEIM (Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme)

1 part de phénylalanine = 20 mg de phénylalanine

Fruits frais	SFEIM	AUTRE
Abricot	40 g	



Attention, nevez exclusivement les codes parts de votre centre de référence.

Ce document vous est proposé par le Conseil Des Jours de l'association LES FEUX FOLLETS



Champignons	SFEIM	AUTRE
Bolet orange ou rude	30 g	
Cèpe	20 g	
Champignon de Paris	20 g	
Chanterelle	30 g	
Girolle	30 g	
Oronge	165 g	
Pleurote	20 g	



Légumes naturels	SFEIM	AUTRE
Ail	10 g	
Artichaut	15 g	
Asperge	30 g	
Aubergine	55 g	
Avocat	10 g	
Banane plantain	75 g	
Bette ou Bette à cardes	20 g	
Betterave	40 g	
Brocoli	15 g	
Carotte cuite	100 g	
Carotte crue	55 g	
Céleri branche cru	100 g	
Céleri branche cuit	85 g	
Coeur de céleri cru	100 g	
Coeur de céleri cuit	85 g	
Céleri rave	40 g	
Châtaigne / Marron	25 g	
Chayotte / Christophine	55 g	
Chou blanc	65 g	
Chou de Bruxelles	20 g	
Chou Chinois ou Petit-sai	45 g	

Légumes naturels	SFEIM	AUTRE
Chou Romanesco	20 g	
Chou rouge cru	80 g	
Chou rouge cuit	40 g	
Chou vert frais	10 g	
Chou fleur	30 g	
Chou-rave	50 g	
Christophine / Chayotte	55 g	
Coeur de palmier	20 g	
Cocombre	105 g	
Corichon	175 g	
Cougue	45 g	
Courgette longue ou ronde	45 g	
Échalote	30 g	
Endive ou Chicon	90 g	
Endive belge ou Trévise	30 g	
Épinard	15 g	
Fenouil	40 g	
Fruit à pain	75 g	
Germe de soja	25 g	
Haricot vert / haricots / pois cru	25 g	
Haricot vert / haricots / pois cuit	35 g	
Igname	30 g	
Maïs	15 g	
Manioc	45 g	
Marron / Châtaigne	25 g	
Navet cru	115 g	
Navet cuit	140 g	
Oignon	65 g	
Onionne	15 g	
Panais	35 g	
Patate douce	20 g	
Pomme de terre	20 g	
Pâtisson	45 g	
Persil	15 g	
Petit pois	10 g	

Légumes naturels	SFEIM	AUTRE
Piment cru	30 g	
Piment cuit	60 g	
Pissenlit	15 g	
Poisseau cru	35 g	
Poisseau cuit	65 g	
Pois plat / gourmand	20 g	
Poivron	70 g	
Potiron / Citrouille cru	60 g	
Potiron / Citrouille cuit	85 g	
Pousse de bambou cru	20 g	
Pousse de bambou cuit	35 g	
Racis noir	100 g	
Racis rose	85 g	
Railfort	45 g	
Rutabaga	60 g	
Salade Chicorie, Laitue	30 g	
Salade Cresson	15 g	
Salade Mâche	20 g	
Salade Pourpier, Scarole	30 g	
Salvif	40 g	
Taro cru	20 g	
Taro cuit	70 g	
Tomate crue	90 g	
Tomate cuite	70 g	
Tomate concentrée	25 g	
Tomate en coulis	55 g	
Topinambour	30 g	



Figure 4 : Table d'équivalence des parts pour 20 mg de phénylalanine. Consensus Français National des parts pondérales des fruits et légumes de 2009

Pendant l'enfance le régime doit être maintenu de manière stricte^{29,34,53}. Les parents pèsent les aliments contrôlés. Les protéines naturelles apportées sous forme lactée sont progressivement remplacées par des protéines végétales. Il est important de veiller non seulement à l'apport en phénylalanine mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et la croissance. Les recommandations du consensus européen de 2017 fixe comme objectif un taux de phénylalanine compris entre 240 et 360 $\mu\text{mol/L}$ pendant toute la période l'enfance jusqu'à l'âge de 12 ans⁴⁷ puis inférieur à 600 $\mu\text{mol/L}$ chez l'adolescent⁴⁷.

Actuellement, une majorité des patients adultes n'a plus de suivi spécialisé, ne suit plus de régime et abandonne la prise de mélange d'acides aminés sans pour autant avoir une alimentation « normale », variée et équilibrée. Du fait des habitudes alimentaires de l'enfance, les patients adultes conservent un régime spontanément restreint en protéines, proche d'un régime végétarien, avec une consommation faible de viandes, poissons, œufs ou produits laitiers, et donc des apports en protéines (en particulier d'origine animale) insuffisants. Outre les carences en protéines et acides aminés essentiels, les carences les plus

fréquemment retrouvées sont les carences en calcium, en vitamine D, en vitamine B12, en vitamine B6, en acides gras poly-insaturés à longue chaîne dont EPA et DHA, en fer, et en oligoéléments comme le zinc et le sélénium. Le discours donné dès l'enfance doit donc préparer les adultes à poursuivre leur prise en charge en gardant des taux de phénylalanine si possible inférieur à 600 µmol/L [10 mg/dL] ou au moins inférieur à 900 µmol/L [15 mg/dL] pour ceux pour qui le régime strict est trop difficile à suivre et chez qui on ne met en évidence aucune conséquence clinique avec des taux entre 600 et 900 µmol/L, selon les nouvelles recommandations de l'HAS de 2018.²⁸

Une seule exception concerne la grossesse chez les femmes atteinte de Phénylcétonurie. Il est en effet recommandé de revenir à un régime plus strict en période pré conceptionnelle en maintenant un taux de phénylalanine entre 120 et 300 µmol/L [2 et 5 mg/dl] pendant l'intégralité de la grossesse afin de prévenir l'embryofoetopathie phénylcétonurique²⁹.

2. Dichlorhydrate de saproptérine (BH4)

Le Dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan[®]) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique tétrahydrobioptérine (ou BH4). Depuis 2008 il est le seul traitement bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'hyperphénylalaninémie secondaire à un déficit en BH4 et dans la Phénylcétonurie chez les adultes et enfants de 4 ans et plus, identifiés comme répondeurs au traitement. Le dichlorhydrate de saproptérine est susceptible d'améliorer l'observance thérapeutique car il permet d'augmenter l'apport alimentaire en phénylalanine. Cet élargissement du régime en facilite l'acceptation.

Il s'agit d'un traitement relativement bien toléré avec généralement peu d'effets secondaires. Le plus souvent il s'agit de symptômes bénins à type de céphalées, rhinorrhée, nausées et vomissements. Des cas de convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de la co-administration de lévodopa et de saproptérine, notamment chez des patients atteints de déficit en BH4.

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant de 10 mg/kg/j. Selon la réponse au traitement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 20 mg/kg/jour. La phénylalanine est dosée dans le sang avant l'introduction du traitement puis 1 fois par semaine pendant un mois. Une autre méthode largement utilisée en Europe (celle utilisée en période néonatale) consiste à évaluer l'évolution du taux de phénylalanine sur 48 heures, après une charge unique quotidienne de 20 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine. Une réponse satisfaisante est définie par une réduction $\geq 30\%$ des taux de phénylalanine plasmatique⁴⁷. Dans le cas contraire le patient est défini comme non répondeur et la poursuite du traitement

n'est pas justifiée²⁹. Il semble néanmoins que la réponse soit plus longue chez l'adulte conduisant à proposer des tests plus longs sur plusieurs semaines²⁸.

Il semble exister un profil moléculaire de patients répondeurs au BH4⁵⁴⁻⁵⁹. Certaines mutations du gène PAH n'entraînent pas un déficit total en phénylalanine hydroxylase, ce qui explique probablement en partie pourquoi ces patients répondent au traitement. Il s'agit donc souvent de Phénylcétonurie plus modérée⁶⁷. Néanmoins il reste difficile de définir un génotype de patient répondeur étant donné le grand nombre de mutations et l'origine multifactorielle de la sensibilité au BH4⁵⁷⁻⁵⁸.

3. Traitements à l'étude

La thérapie génique pourrait constituer une alternative thérapeutique efficace. Dans la Phénylcétonurie, les hépatocytes ne produisent plus la PAH permettant de métaboliser la phénylalanine en tyrosine. Restaurer la production de l'enzyme déficiente par thérapie génique est actuellement en cours d'étude. Le principe consiste à introduire la séquence d'acide nucléique du gène de la PAH dans les hépatocytes déficients, à l'aide d'un vecteur viral, afin de restaurer la production de l'enzyme. Les premiers tests chez l'animal remontent au milieu des années 1990⁵⁹. Depuis, plusieurs équipes sont arrivées à restaurer l'activité de l'enzyme chez la souris en utilisant cette approche, permettant d'obtenir des taux sanguins normaux de phénylalanine en seulement quelques jours⁵⁹⁻⁶². Cependant, pour des raisons mal connues, l'effet thérapeutique ne durait systématiquement que quelques semaines, raison pour laquelle cette technique n'a pour le moment pas été testée chez l'homme.

Le développement d'une enzymothérapie substitutive a également été testé et consistait en l'utilisation de la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), une enzyme d'origine végétale qui convertit la phénylalanine en acide cinnamique. Cependant l'effet thérapeutique n'était pas toujours persistant avec une immunisation contre l'enzyme exogène, et son administration s'accompagnait parfois d'effets secondaires allergiques sévères¹⁰⁰.

H. SURVEILLANCE

1. Surveillance clinique

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance nutritionnelle tant clinique que biologique (tableau 1). La complexité du régime rend nécessaire le suivi dans des centres spécialisés de référence ou de compétences en maladies héréditaires du métabolisme avec une équipe pluridisciplinaire : médecins, diététiciens spécialisés, psychologues ou neuropsychologues, et laboratoire spécialisé. Le rythme des consultations et des surveillances biologiques dépend essentiellement de l'âge du patient⁴⁷.

A chaque consultation il est important de réaliser une évaluation nutritionnelle et de refaire le point sur l'observance du régime. Il est nécessaire d'effectuer systématiquement un examen physique approfondi incluant, un examen neurologique détaillé et une surveillance de l'indice de masse corporel. Des évaluations neuropsychologiques régulières sont également recommandées dans le but de suivre le développement cognitif.

Chez l'adolescent et le jeune adulte il est important de réaliser régulièrement une évaluation nutritionnelle car il s'agit d'une période où régulièrement le patient arrête son régime ou abandonne le mélange d'acides aminés dont il a besoin. C'est également le moment de rappeler aux jeunes femmes les conseils à suivre en cas de désir de grossesse.

2. Surveillance paraclinique

Une surveillance du taux de phénylalanine plasmatique est indispensable chez tous les patients. Ce dosage est réalisé sur carton Guthrie (deux taches de sang sur un carton qui sera ensuite adressé par voie postale) par les mêmes méthodes utilisées pour le dépistage. Cette approche permet aux patients ou à leur famille de faire les prélèvements à domicile. Le rythme de contrôle des taux sanguins de phénylalanine varie selon les patients et les situations⁴⁷.

Il est également conseillé d'effectuer un bilan nutritionnel régulier chez tous les patients pour dépister d'éventuelles carences liées au régime hypoprotidique^{29, 47}(tableau 1).

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie est aussi régulièrement recommandé^{29,47}. Il est décrit chez les patients atteints de Phénylcétonurie, des déminéralisations dont le diagnostic précoce permet une évaluation et une prise en charge adaptées⁴⁶. Toutefois il s'agit d'une indication dont le remboursement n'est pas prévu par la législation^{28,63}.

Des lésions de leuco-encéphalopathie ont été mises en évidence à l'IRM chez les patients adultes asymptomatiques, sous forme d'un hypersignal T2 de la substance blanche, qui peuvent apparaître dès 500 µmol/L [8.6 mg/dL] de taux de phénylalanine. L'évolutivité de ces lésions IRM et leur traduction clinique potentielle dans le futur n'est pas connue actuellement⁹²⁻⁹⁴. L'IRM cérébrale n'a donc pas de place aujourd'hui dans la prise en charge des patients atteints de Phénylcétonurie, hormis en présence d'une symptomatologie neurologique notamment chez l'adulte^{28,29,47}.

	Enfance (< 12 ans)	Adolescence (12 - 18 ans)	Adulte (> 18 ans)	Femme enceinte
Consultation, évaluation clinique de l'état nutritionnel	Tous les 2 mois la première année de vie puis 2 fois par an entre 1 et 12 ans	2 fois par ans jusqu'à 18 ans	Une fois par an	Une fois par trimestre
Contrôle métabolique	Dosage Phe une fois par semaine la première année puis 2 fois par mois jusqu'à 12 ans Dosage annuel des acides aminés plasmatiques	Dosage Phe une fois par mois Dosage annuel des acides aminés plasmatiques	Dosage Phe une fois par mois Dosage annuel des acides aminés plasmatiques	Dosage Phe une fois par semaine en période pré-conceptionnelle, puis 2 fois par semaine pendant la grossesse Dosage des acides aminés plasmatiques en période pré-conceptionnelle
Dépistage des carences associées	Dosage annuel de l'homocystéine plasmatique, acide méthylmalonique, hémoglobine, VGM et ferritine. Dosage des autres vitamines et minéraux (calcium, zinc, selenium) et hormones (parathormone) en fonction de l'examen clinique	Dosage annuel de l'homocystéine plasmatique, acide méthylmalonique, hémoglobine, VGM et ferritine. Dosage des autres vitamines et minéraux (calcium, zinc, selenium) et hormones (parathormone) en fonction de l'examen clinique.	Dosage annuel de l'homocystéine plasmatique, acide méthylmalonique, hémoglobine, VGM et ferritine. Dosage des autres vitamines et minéraux (calcium, zinc, selenium) et hormones (parathormone) en fonction de l'examen clinique.	Dosage vitamines B9 et B12, ferritine, homocystéine plasmatique, acide méthylmalonique, numération formule sanguine en période pré-conceptionnelle et au début de la grossesse.
Mesure de la densité minérale osseuse	Uniquement en cas d'anomalies cliniques spécifiques, ou de fragilité osseuse constitutionnelle.	Première densitométrie osseuse vers la fin de l'adolescence. Si normale, ne pas répéter l'examen. Si anormale, répéter l'examen à 1 an.	Uniquement en cas d'anomalies cliniques spécifiques, ou de fragilité osseuse constitutionnelle.	Non indiquée
Evaluation neuropsychologique	Uniquement en cas d'anomalies cliniques spécifiques	Evaluation recommandée à l'âge de 12 ans	Evaluation recommandée à l'âge de 18 ans	Non indiquée
Evaluation psychiatrique	Uniquement en cas d'apparition de symptômes psychiatriques	Uniquement en cas d'apparition de symptômes psychiatriques	Uniquement en cas d'apparition de symptômes psychiatriques	Non indiquée
Imagerie cérébrale	Uniquement de symptômes neurologiques	Uniquement en cas de symptômes neurologiques	Uniquement en cas de symptômes neurologiques	Non indiquée

Tableau 1 : Consensus européen 2017 : recommandations de suivi chez les patients atteints de Phénylcétonurie. (D'après Van Spronsen FJ et al. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2017)⁴⁷

3. La grossesse

Toute grossesse chez une femme atteinte de Phénylcétonurie nécessite une prise en charge très stricte. En l'absence de contrôle très rigoureux des taux de phénylalanine entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (2 et 5 mg/dL) dès la période pré conceptionnelle et pendant toute la durée de la grossesse⁴⁷, il existe un risque majeur d'embryofoetopathie phénylcétonurique associant un retard de croissance intra-utérin, des anomalies neurodéveloppementales avec microcéphalie, des malformations cardiaques et d'autres malformations plus rares⁶⁴⁻⁶⁵. Il est donc indispensable de maintenir un suivi chez toutes les jeunes femmes en âge de procréer et de leur proposer une contraception dès l'adolescence.

Tout désir de grossesse impose la reprise d'un régime strict avant la conception et pendant toute la grossesse, avec un suivi dans un centre spécialisé. Une surveillance au moins hebdomadaire de la phénylalaninémie tout au long de la grossesse permettra d'adapter au mieux les apports de phénylalanine^{29,47}. Bien qu'en cas d'hyperphénylalaninémie modérée il n'est habituellement pas nécessaire de suivre un régime adapté, la grossesse sera la seule situation où il sera nécessaire de l'introduire. Il est actuellement recommandé de maintenir des taux sanguins de phénylalanine inférieurs à 300 $\mu\text{mol/L}$, en période pré-conceptionnelle et pendant toute la durée de la grossesse⁴⁷.

L'HAS recommande également un suivi des enfants de mères phénylcétonuriques avec au minimum un examen clinique et une évaluation neuropsychologique réguliers^{28,29}.

4. Conseil génétique

La phénylcétonurie étant une maladie transmise sur le mode autosomique récessif, le risque de survenue de la maladie chez un autre enfant d'un couple ayant déjà un enfant atteint est de 1 sur 4. Il faut donc proposer une consultation de génétique aux couples s'interrogeant sur leur avenir reproductif et sur la dimension familiale de la phénylcétonurie. Le gène étant connu, le diagnostic prénatal par biologie moléculaire ou préimplantatoire est possible et a même été déjà réalisé⁶⁶. Cela n'a pas été fait en France, car c'est une pathologie traitable, ce qui fait tout l'intérêt de son dépistage néonatal. De plus, une fois le traitement correctement suivi pendant l'enfance et l'adolescence, les patients ont une vie normale ce qui rend éthiquement très discutable le recours à l'une ou l'autre de ces 2 techniques⁶⁷. En effet elles ne sont proposées en France, que si la maladie est d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic⁶⁸.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Pour la réalisation de cette étude, nous avons recherché tous les patients qui avaient été admis sur le centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) de LYON pour une problématique neurologique dans un contexte de Phénylcétonurie. Plusieurs autres centres de références ont été également contacté pour savoir s'ils possédaient dans leur base de données des cas similaires. Les critères d'inclusions étaient :

- patients adultes
- diagnostic de Phénylcétonurie établi par un dosage de phénylalanine > 300 $\mu\text{mol/L}$
- des manifestations neurologiques non expliquées par un autre diagnostic
- un taux de phénylalanine au moment des complications supérieur à 900 $\mu\text{mol/L}$, afin d'établir un lien de causalité

En revanche les individus qui présentaient des symptômes neurologiques apparus dans l'enfance, ou potentiellement en lien avec une autre maladie, étaient exclus de l'analyse. Au total, 5 patients répondaient aux critères définis précédemment, dont 4 suivis au CHU de Lyon et 1 à Nancy. Parmi eux, 2 hommes et deux femmes qui avaient une Phénylcétonurie connue et diagnostiquée en période néonatale, et 1 homme né avant 1972, dépisté plus tardivement.

Pour chaque patient un recueil de données rétrospectives était réalisé à partir du dossier médical. Les éléments recueillis étaient :

- la réalisation ou non d'un dépistage à la naissance
- l'âge du diagnostic et d'introduction du régime
- la réalisation ou non d'un test de sensibilité au BH4
- l'âge d'arrêt du régime (sur conseil médical ou par inobservance)
- les taux de phénylalanine durant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte avant l'apparition des complications
- l'âge de survenue et le type de manifestations neurologiques
- le taux sanguin de phénylalanine au moment des complications
- les anomalies radiologiques sur l'IRM cérébrale
- la réponse au traitement, clinique, biologique et radiologique

En complément de cette série, nous avons réalisé une revue de la littérature de tous les cas répertoriés de complications neurologiques survenues chez des patients adultes atteints de Phénylcétonurie. Ces recherches étaient réalisées à partir de la base de données bibliographiques Pubmed.

Les critères de recherche étaient :

- articles publiés en français ou en anglais
- description de complications neurologiques dans un contexte de Phénylcétonurie
- manifestations neurologiques apparaissant à l'âge adulte
- symptomatologie neurologique clairement détaillée
- symptômes neurologiques non expliqués par une autre cause

Les données collectées, étaient

- l'âge d'introduction du régime
- l'âge d'arrêt du régime
- l'âge de survenue et le type de manifestations neurologiques
- le type de manifestations neurologiques
- le taux sanguin de phénylalanine au moment des complications
- les anomalies radiologiques sur l'IRM cérébrale
- la réponse au traitement

IV. RÉSULTATS

A. Description des cas

1. Patient 1

Il s'agit d'un homme de 48 ans (né en 1967), aux antécédents de hernie discale opérée, d'hémochromatose, et de Phénylcétonurie diagnostiquée en 1969. Le diagnostic a été porté à l'âge de 2 ans devant des troubles de la marche et un retard de langage. Le patient n'avait pas bénéficié du dépistage néonatal généralisé, celui-ci ayant été mis en place en France en 1972.

Suite au diagnostic, un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine avait été instauré et maintenu jusqu'à l'âge de 7 ans, permettant de faire régresser les difficultés motrices et de langage. On lui avait indiqué à l'époque qu'il pouvait arrêter le régime, et aucun suivi pédiatrique ou métabolique n'a été mis en place. On ignore le niveau de contrôle métabolique atteint durant la période de régime hypoprotidique.

Il a eu une scolarité adaptée en établissement spécialisé jusqu'à l'âge de 13 ans puis est rentré en apprentissage et a obtenu un CAP peinture. Le patient sait lire et écrire sans difficulté, et il est parfaitement autonome dans son quotidien et pour toutes les démarches administratives. Actuellement, il est marié et père de famille, et travaille comme gardien dans un collège.

Ce monsieur est adressé en neurologie pour la première fois en 2016 par les médecins rééducateurs pour un problème de tremblement alors qu'il sort d'un séjour de rééducation dans les suites d'un accident de la voie publique.

Il rapporte effectivement un tremblement qu'il présente depuis plusieurs années (plus de 20 ans) mais dont il ne s'était pas réellement plaint jusqu'à présent. En revanche, il indique très clairement que son tremblement est aggravé par la prise alimentaire de viande et très augmenté par la prise de soda light (contenant de l'aspartame). Il signale également des modifications du comportement survenant après ces mêmes prises alimentaires, avec surtout des accès de colère.

L'examen neurologique est plutôt rassurant et ne met pas en évidence de trouble de la marche ni de l'équilibre. Il n'y a pas de déficit moteur ou sensitif. Il existe effectivement un tremblement d'attitude important des 2 mains sans composante d'action ni de repos. On ne met pas en évidence de syndrome parkinsonien. En revanche les réflexes ostéotendineux sont vifs et diffusants aux 4 membres. Il n'y a pas de spasticité.

Sur le plan biologique il existait une hyperphénylalaninémie à 1 270 $\mu\text{mol/L}$ au début de la prise en charge, sans carence en acide aminés associée. Il a été constaté par la suite des taux s'élevant jusqu'à 1800 $\mu\text{mol/L}$. L'IRM cérébrale, en séquence FLAIR, faisait discuter un discret hypersignal de la substance blanche périventriculaire. Un prélèvement génétique a permis d'éliminer une anomalie du métabolisme des biopptérines et a mis en évidence une hétérozygotie composite avec 2 mutations du gène phénylalanine hydroxylase prédites comme pouvant être BH4 sensibles.

Curieusement le test court de sensibilité au BH4 (KUVAN) sur 24h, ainsi que le test long sur un mois ont entraîné une très faible diminution des taux de phénylalanine (inférieur à 30%), alors que le patient signalait un bénéfice sur le tremblement. L'arrêt du BH4 s'est toutefois accompagné d'une ré-aggravation des symptômes, incitant finalement à lui prescrire au long cours en association avec un régime pauvre en phénylalanine. La reprise du BH4 a permis un bon contrôle des taux de phénylalanine tout en permettant de doubler les apports en phénylalanine de 500 à 1000 mg par jour.

Six mois après la reprise d'un traitement, le patient rapportait une amélioration du tremblement, que nous avons confirmé en comparant des vidéos du patient avant et après traitement. Les taux sanguins de phénylalanine variaient entre 650-750 $\mu\text{mol/L}$. Un contrôle de l'IRM cérébrale ne retrouvait plus les anomalies qui avaient été discutées sur le premier examen.

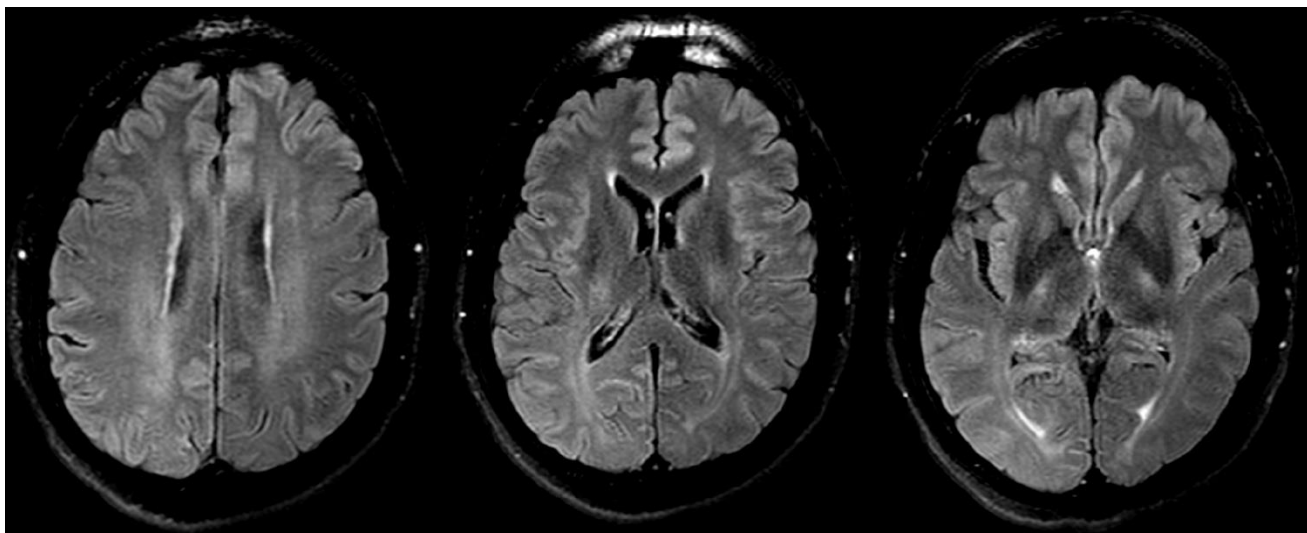


Figure 5 : IRM cérébrale du patient 1 en coupes axiales FLAIR mettant en évidence des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire.

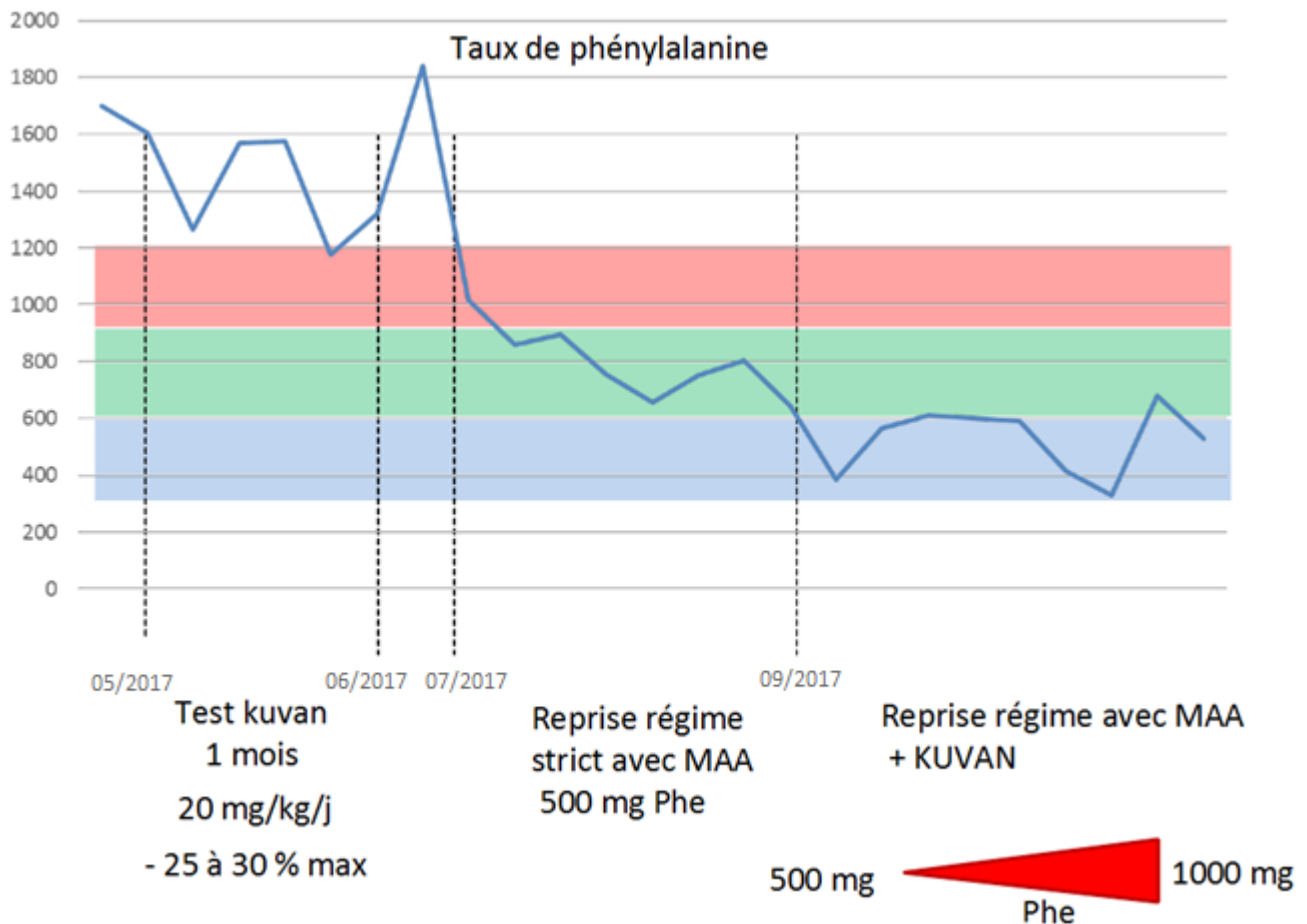


Figure 6 : Evolution des taux de phénylalanine du patient 1 sous Kuvan seul, régime seul, et régime associé au Kuvan.

Abscisse : temps en mois. Ordonnée : taux de phénylalanine en $\mu\text{mol/L}$.

MAA : mélange d'acides aminés essentiels. Phe : phénylalanine

2. Patient 2

Il s'agit d'un jeune homme de 19 ans qui présente un antécédent de grande prématurité puisqu'il est né à 26 semaines d'aménorrhée. Il conserve des séquelles à type de retard psychomoteur global avec immaturité affective, dyspraxie visuo-spatiale sévère, trouble de l'articulation avec dysarthrie et bégaiement. On note également dans ses antécédents, une communication inter auriculaire opérée en 2016, et surtout une Phénylcétonurie dépistée en période néonatale et traitée par régime hypoprotidique et supplémentée par mélange d'acides aminés. Le taux de phénylalanine à la naissance était de $1730 \mu\text{mol/l}$ ce qui classerait la maladie dans le groupe des Phénylcétonurie typique.

Sur le plan scolaire, il a obtenu un CAP de paysagiste avec toutefois des difficultés tant sur le plan des matières scolaires que sur la pratique. Les tentatives de travail dans divers domaines ont été très difficiles à assumer, le patient ayant des difficultés à exécuter les tâches demandées.

Durant toute cette période le contrôle métabolique n'était pas complètement optimal avec des taux plasmatiques de phénylalanine limites, respectivement inférieur à 600 $\mu\text{mol/L}$ pendant l'enfance, entre 600 et 1000 $\mu\text{mol/L}$ à l'adolescence, et 900 $\mu\text{mol/L}$ à 18 ans.

En effet, sur le plan alimentaire, le patient éprouve de grandes difficultés à maintenir un régime adapté et c'est sa mère qui veille à ce qu'il prenne bien son traitement. Elle assure également la gestion des tâches domestiques et administratives le concernant. Le suivi médical est très irrégulier et ses parents doivent l'assister à chaque consultation. Il a bénéficié en 2010 d'un test court de sensibilité au BH4 qui était négatif.

Au mois d'août 2016 il est hospitalisé en urgence pour une altération de l'état général associé à un ralentissement psychomoteur, des propos incohérents, une démarche ébrieuse, majoration de sa dysarthrie, et une grande pâleur. Les parents expliquent qu'ils l'ont retrouvé dans cet état au retour de leurs vacances (15 jours). Durant cette période le patient est resté seul à domicile et a arrêté complètement son régime et la prise de mélange d'acides aminés. Par ailleurs il indique avoir consommé une grande quantité d'alcool et de cannabis.

Malgré plusieurs jours sans prise de toxiques, l'examen clinique met en évidence un syndrome cérébelleux statique avec une épreuve du funambule non réalisable. Il existe une majoration de la dysarthrie. Il n'y a pas de déficit focal. Les réflexes ostéotendineux sont vifs aux 4 membres. On note un tremblement d'attitude modéré des 2 mains. L'examen général est rassurant.

Le bilan biologique à l'admission confirme une hyperphénylalaninémie à 1710 $\mu\text{mol/L}$. Il n'a pas été mis en évidence de carence vitaminique ou en acides aminés. L'alcoolémie était négative. Sur l'IRM cérébrale apparaissent quelques hypersignaux FLAIR péri ventriculaires postérieurs dont l'aspect est évocateur d'une atteinte liée à la phénylcétonurie. Il semble exister une discrète restriction de diffusion au contact des ventricules, pouvant faire évoquer une démyélinisation aiguë surajoutée dans le contexte.

La réintroduction d'un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine s'est accompagnée d'une nette amélioration des symptômes en quelques jours avec un retour complet à l'état antérieur. La reprise du traitement s'est accompagnée d'une baisse significative de la phénylalaninémie avec actuellement des taux compris entre 600 et 1050 $\mu\text{mol/L}$. Il n'y a pas eu de contrôle ultérieur de l'imagerie cérébrale.

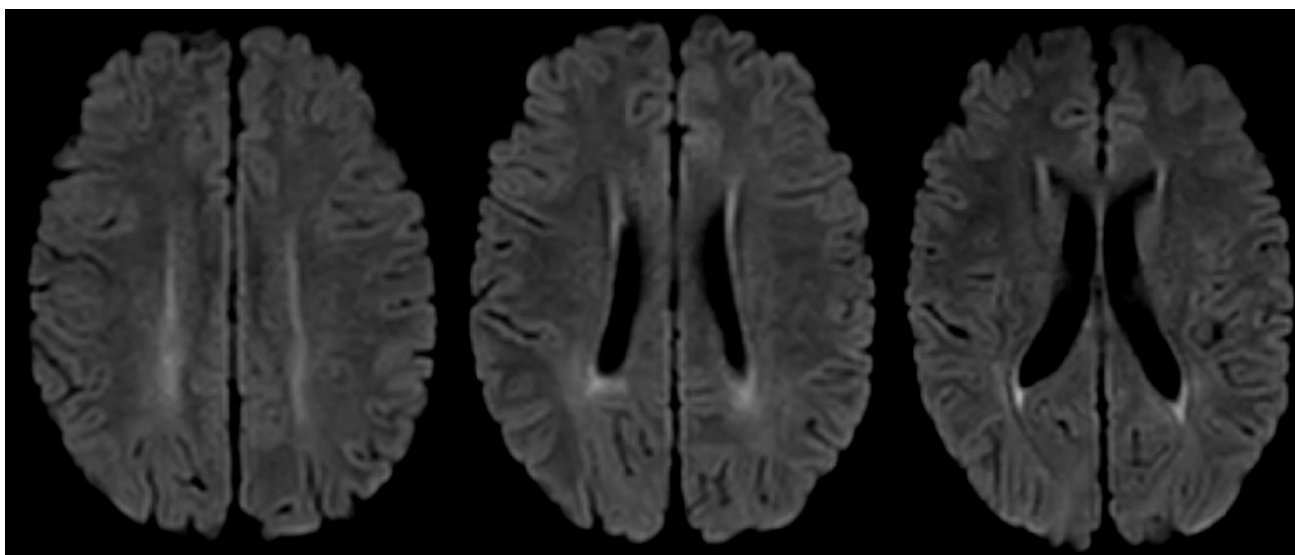


Figure 7 : IRM cérébrale du patient 2 en coupes axiales avec séquence de diffusion retrouvant des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire postérieure faisant évoquer une démyélinisation aiguë.

3. Patient 3

Il s'agit d'une patiente de 37 ans qui présente des antécédents d'asthme, dépression et de Phénylcétonurie dépistée en période néonatale avec un taux de phénylalanine à la naissance à 750 $\mu\text{mol/L}$ ce qui la classerait dans le groupe des Phénylcétonurie atypique (forme plus modérée). Un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine et une supplémentation par mélange d'acides aminés avaient été instaurés dès les premiers jours de vie jusqu'à l'âge de 7 ans avec un suivi difficile, la patiente faisant partie d'une communauté de gens du voyage rendant le suivi régulier délicat. On ignore si les taux de phénylalanine plasmatique réalisés pendant l'enfance étaient adaptés. Elle n'a bénéficié par la suite d'aucun suivi, avec une diversification complète de l'alimentation dès l'âge de 7 ans.

La patiente semble avoir eu une scolarité très épisodique dans l'enfance, du fait du nomadisme de sa famille. Néanmoins elle sait difficilement lire, écrire, compter, mais n'a pas de formation professionnelle. Elle vit de petits emplois, notamment dans la restauration. Elle présente aussi un syndrome dépressif chronique pour lequel elle a régulièrement été hospitalisée en CMP. Actuellement elle n'a plus de suivi psychiatrique.

En 2008, à l'âge de 28 ans, la patiente est tombée enceinte, mais la grossesse s'est compliquée d'une mort fœtale in utero de cause inconnue. Elle n'avait pas repris de régime pré-conceptionnel.

En 2014 la patiente semble avoir eu connaissance des risques liés à la Phénylcétonurie chez l'adulte. Elle avait donc été hospitalisée pour refaire le point. Elle ne présentait alors aucune complication neurologique liée à sa maladie en dehors de réflexes vifs et d'un discret tremblement fin d'attitude des 2 mains. Le taux de phénylalanine à son arrivée était de 1495 $\mu\text{mol/L}$. Il avait été conseillé un régime modérément restreint en protéines associé à la prise de vitamines que la patiente a finalement refusé de suivre, le jugeant trop contraignant. Elle a par la suite été perdue de vue.

Au mois de mai 2017 elle est hospitalisée en urgence suite à l'apparition de céphalées aiguës et de troubles de l'équilibre avec vertiges et instabilité à la marche évoluant depuis 10 jours.

L'examen clinique permet de mettre en évidence un syndrome cérébelleux statique associé à un déficit sensitif et moteur du membre supérieur droit à prédominance distale. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et polycinétiques. Il n'y avait pas d'anomalie de l'extrémité céphalique. Il existe par ailleurs une irritabilité marquée avec recrudescence de symptômes dépressifs. Le bilan n'a pas mis en évidence de carence vitaminique sauf en vitamine D, et le bilan immunologique et viral était négatif.

L'IRM cérébrale a révélé des lésions de la substance blanches prédominantes dans les régions pariéto-occipitales évoquant une origine métabolique, associées à des hypersignaux FLAIR frontaux bilatéraux de plus petite taille. L'IRM médullaire était normale. La patiente a refusé la ponction lombaire qui aurait permis d'éliminer une maladie inflammatoire du système nerveux central. La chromatographie des acides aminés montrait un taux de phénylalanine à 1310 $\mu\text{mol/L}$ avec carence en tyrosine à 27 $\mu\text{mol/L}$.

Il a été décidé dans un premier temps de mettre en place un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine associé à une supplémentation vitaminique et en acides aminés essentiels. Un test court de sensibilité au BH4 (Kuvan®) s'est avéré négatif puisque le taux de phénylalanine est passé de 1020 à 950 $\mu\text{mol/L}$ (diminution < 30%).

Devant les résultats génétiques, retrouvant 2 mutations décrites comme BH4 sensibles, un test long a été décidé. Les résultats sont difficiles à interpréter chez cette patiente, car elle suit irrégulièrement son taux de phénylalanine à domicile et le suivi du régime est difficile à évaluer.

L'évolution a été très favorable avec une régression complète de la symptomatologie initiale. Le taux de contrôle de phénylalanine à 6 mois était de 835 $\mu\text{mol/L}$. La patiente rapportant une majoration des tremblements à l'arrêt du traitement par BH4, il a été décidé de le maintenir en association au régime. Un contrôle de l'IRM cérébral à 6 mois a conclu à une stabilité des lésions.

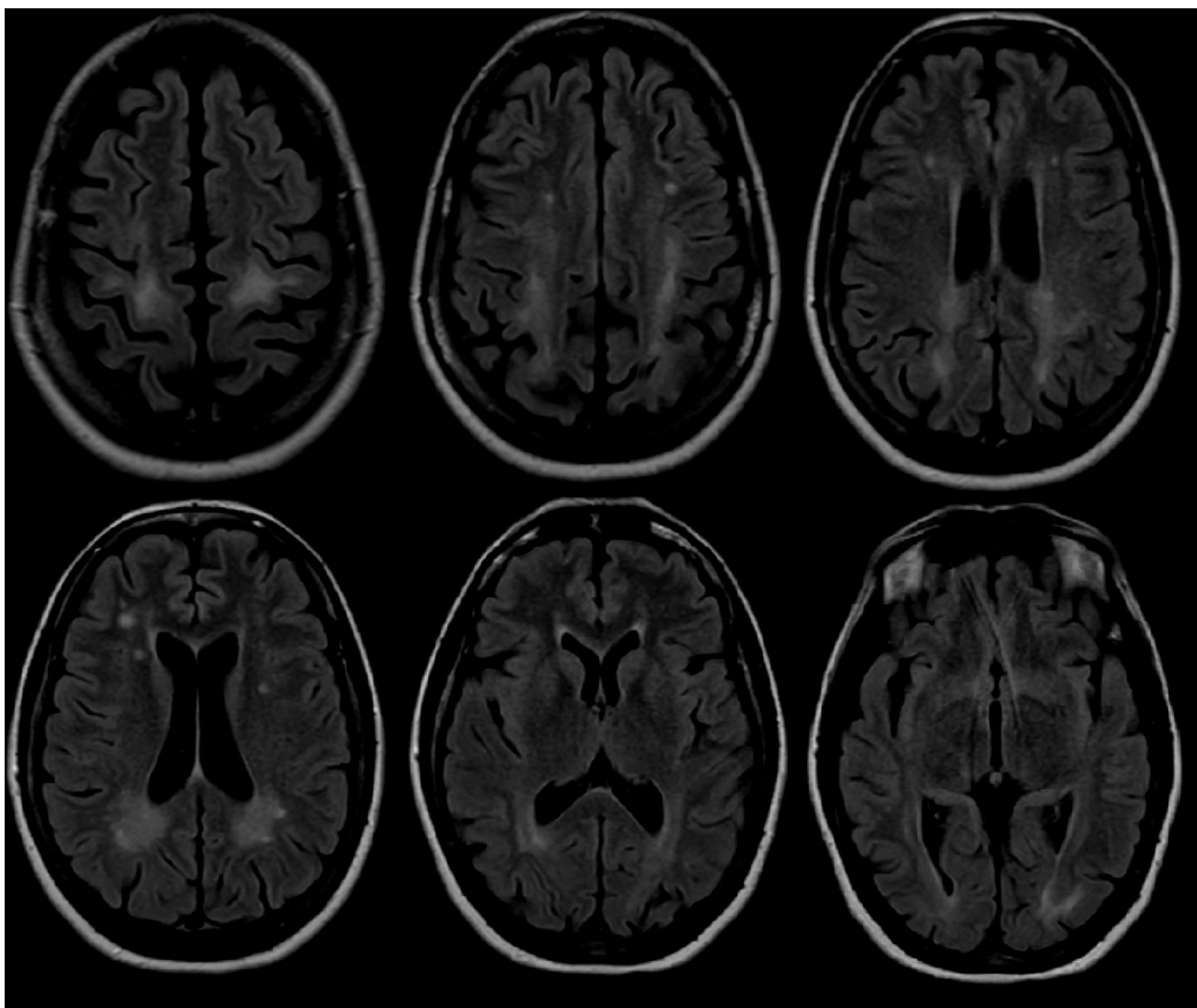


Figure 8 : IRM cérébrale du patient 3 en coupe axiale séquence FLAIR mettant en évidence des hypersignaux étendus de la substance blanche péri ventriculaire, prédominants dans les régions pariétales et occipitales.

4. Patient 4

Il s'agit d'un patient de 21 ans qui présente un antécédent de Phénylcétonurie typique dépistée en période néonatale pour laquelle il a bénéficié d'une prise en charge adaptée avec régime hypoprotidique strict depuis sa naissance. Le régime a été progressivement élargi durant l'enfance puis l'adolescence. Durant cette période les taux de phénylalanine étaient satisfaisants, respectivement entre 300 et 600 $\mu\text{mol/L}$ pendant l'enfance, et entre 600 et 900 $\mu\text{mol/L}$ durant l'adolescence. Un test court de sensibilité au BH4 avait été réalisée à l'âge de 19 ans, mais était revenu négatif.

Le patient a suivi une scolarité normale. Il a obtenu un BAC professionnel logistique et un Master 1 en langues étrangères appliquées.

En 2011, alors que le patient avait volontairement arrêté son régime, celui-ci a développé en quelques semaines des troubles visuels de l'œil gauche, à type de baisse d'acuité visuelle isolée. L'examen neurologique était strictement normal en dehors d'un discret tremblement d'attitude des membres supérieurs. L'examen ophtalmologique confirmait la baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche à 8/10^e. Le champ visuel était aussi anormal, et mettait en évidence un scotome paracentral de l'œil gauche.

L'IRM cérébrale mettait en évidence des lésions démyélinisantes occipitales bilatérales et symétriques, sans prise de contraste, évoquant une atteinte de la substance blanche en rapport avec la Phénylcétonurie. Le taux de phénylalanine au moment de la survenue des symptômes était de 1330 µmol/L. Il n'y avait pas de carence nutritionnelle sur le bilan biologique.

La reprise d'un régime stricte pauvre en phénylalanine, notamment en supprimant les féculents, biscuits, viennoiseries, et en réintroduisant des aliments hypoprotidiques et mélanges d'acide aminés, a permis la régression complète des symptômes visuels en 1 an. Un contrôle du champ visuel ne retrouvait plus les anomalies constatées initialement.

Actuellement le patient est totalement asymptomatique tant sur le plan ophtalmologique que sur le plan neurologique, en dehors du tremblement d'attitude décrit précédemment. Les taux de phénylalanine oscillent depuis 2012, entre 800 et 1000 µmol/L. Il n'a jamais eu de contrôle de l'IRM cérébrale.

5. Patient 5

Il s'agit d'une patiente de 33 ans suivie au centre de référence des maladies héréditaires de Nancy pour une Phénylcétonurie typique diagnostiquée en période néonatale. Un régime pauvre en Phénylalanine avait été instauré précocement durant les premières semaines de vie et l'équilibre métabolique était satisfaisant jusqu'à l'âge de 18 ans avec des taux de phénylalanine respectivement entre 300 et 600 µmol/L pendant l'enfance, et entre 600 et 900 µmol/L à l'adolescence. Le test de sensibilité au BH4 réalisé pendant l'enfance était négatif.

Elle est célibataire, vit seule, et actuellement au chômage. Elle est autonome pour l'ensemble des actes de la vie quotidienne et les démarches administratives.

La patiente a progressivement relâché son régime à partir de l'âge de 18 ans et a même cessé de se rendre aux consultations de suivi à partir de ses 28 ans. Cinq ans plus tard, elle a été hospitalisée pour l'apparition rapidement progressive de troubles de l'équilibre avec trouble de la marche et baisse d'acuité visuelle des 2 yeux. L'examen clinique retrouvait un syndrome cérébelleux statique. Il existait un déficit moteur des 2 membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux étaient vifs aux 4 membres. L'examen ophtalmologique confirmait la baisse d'acuité visuelle de loin (9/10 aux deux yeux).

Le taux de phénylalanine au moment du diagnostic était de 1980 $\mu\text{mol/L}$, sans carence nutritionnelle associée. L'IRM cérébrale retrouvait des lésions étendues de la substance blanche péri ventriculaire frontale, pariétale et occipitale avec une atteinte plus marquée dans les régions postérieures.

Un régime strict pauvre en phénylalanine a très vite été entrepris et les symptômes ont complètement régressés dans les six mois qui ont suivis. Il n'y a jamais eu de contrôle de l'imagerie cérébrale. Le taux de phénylalanine six mois après la réintroduction du régime était de 380 $\mu\text{mol/L}$, avec les mois suivants, des fluctuations entre 338 et 939 $\mu\text{mol/L}$ en fonction de l'observance du régime. Il n'y a jamais eu de récurrence des symptômes.

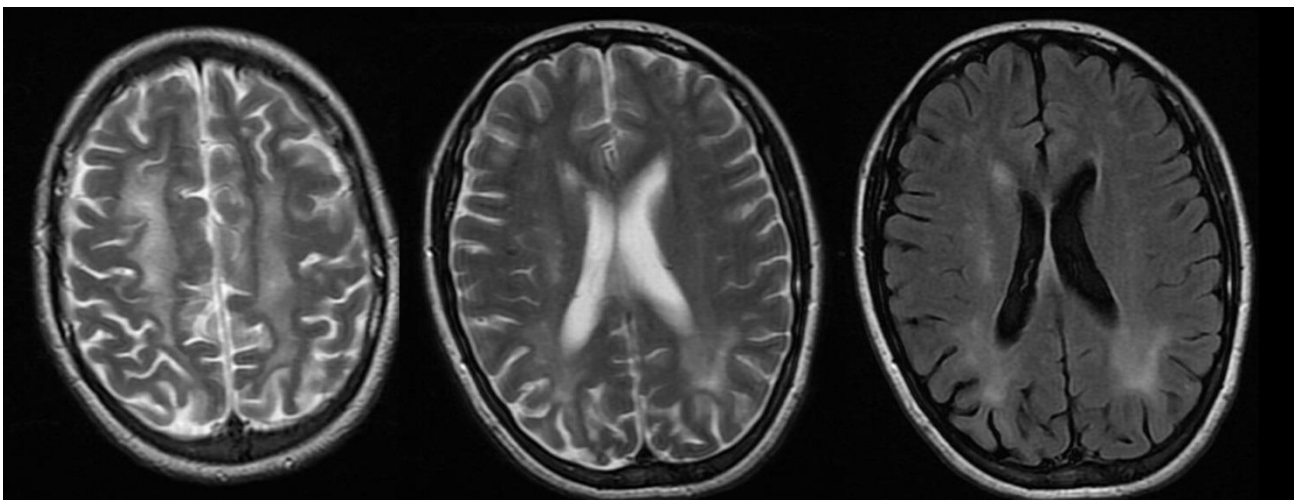


Figure 9 : IRM cérébrale du patient 5 pondération T2 et FLAIR en coupes axiales montrant des hypersignaux diffus, symétriques de la substance blanche périventriculaire frontale, pariétale et occipitale avec une prédominance dans les régions postérieures.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Dépistage néonatal	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Age du diagnostic/introduction régime	2 ans	Période néonatale	Période néonatale	Période néonatale	Période néonatale
Test au BH4	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Age d'arrêt du régime	7 ans	19 ans	7 ans	21 ans	18 ans
Taux de Phe pendant l'enfance	Non connus	< 635 µmol/l	Non connus	300 - 600 µmol/l	300 - 600 µmol/l
Taux de Phe pendant l'adolescence	Non connus	650- 1030 µmol/l	Non connus	600 - 900 µmol/l	600 - 900 µmol/l
Taux de Phe à l'âge adulte avant complications neurologiques	Non connus	965 µmol/l	Non connus	900 - 1200 µmol/l	900-1000 µmol/l
Age de survenu des complications neurologiques	Entre 25 et 30 ans	19 ans	37 ans	21 ans	33 ans
Type de manifestations neurologiques	Tremblements d'attitude des membres supérieurs et troubles comportementaux (agressivité)	Confusion, dysarthrie, syndrome cérébelleux, ralentissement psychomoteur	Céphalée, syndrome cérébelleux, déficit moteur du bras droit	Scotome central de l'œil gauche	Ataxie cérébelleuse, baisse d'acuité visuelle, perte de force motrice aux membres inférieurs
Taux de Phe au moment des complications neurologiques	1270 µmol/l	1710 µmol/l	1310 µmol/l	1330 µmol/l	1980 µmol/l
IRM cérébrale	Doute sur un discret hypersignal T2 périventriculaire postérieur	Hypersignaux T2 périventriculaires postérieurs	Hypersignaux T2 bilatéraux de la substance blanche périventriculaire	Hypersignaux T2 bilatéraux de la substance blanche dans les régions occipitales	Hypersignaux T2 FLAIR symétriques de la substance périventriculaire frontale, pariétale et occipitale
Evolution des troubles neurologiques sous régime	Amélioration partielle	Régression complète	Régression complète	Régression complète	Régression complète
Evolution des taux de phénylalanine après reprise du régime (6 mois)	650 - 750 µmol/l	600 - 979 µmol/l	780 - 1200 µmol/l	800 - 1000 µmol/l	300-500 µmol/l
Evolution des anomalies radiologiques après reprise du régime (6 mois)	Disparition des anomalies	Non connue	Absence d'évolution	Non connue	Non connue

Tableau 2 : Récapitulatif des données de 5 patients atteints de Phénylcétonurie, suivis à Lyon et à Nancy.

B. Revue de la littérature et synthèse des données

1. Anamnèse

Nous avons identifié dans la littérature 24 descriptions d'adultes atteints de Phénylcétonurie et qui ont présenté des complications neurologiques de leur maladie.^{69-81,102} On distingue alors deux catégories de patients : ceux dont le diagnostic de Phénylcétonurie avait été réalisé en période néonatale ou plus tard pendant l'enfance, et qui ont suspendu leur régime ; et ceux dont le diagnostic n'a été porté qu'à l'âge adulte suite à l'apparition de manifestations neurologiques.

La première situation concernait la majorité des patients, qui avait suspendu leur traitement soit volontairement par inobservance, soit sur conseil médical, généralement au début de l'adolescence, comme le préconisaient les recommandations jusqu'en 1993¹⁰¹. Au total, 17 des 24 cas de littérature se trouvaient dans ce cas de figure^{69-75, 102}. Parmi eux 11 hommes et 6 femmes. Pour 10 patients, le diagnostic avait été posé en période néonatale dans le cadre du dépistage généralisé, permettant ainsi l'instauration rapide d'un régime hypoprotidique. Les 7 autres patients ont été tous diagnostiqués entre l'âge de 2 et 6 ans devant un tableau de retard de développement psychomoteur, troubles de la marche et difficultés scolaires. Ces individus n'avaient pas bénéficié du dépistage à la naissance soit parce qu'il n'avait pas encore été mis en place (antérieur à 1972 en France) soit parce qu'ils étaient nés dans un pays où il n'y a pas de programme de dépistage systématique des nouveau-nés. Nos 5 patients avaient tous une Phénylcétonurie diagnostiquée dans l'enfance, dont 4 en période néonatale.

Dans ce premier groupe de 22 patients (littérature et nos 5 patients), la moyenne d'âge d'arrêt du traitement/régime était de 13 ans [5 - 30 ans] et les complications neurologiques apparaissaient en moyenne 12 ans [0-33 ans] après arrêt du traitement. Les complications neurologiques survenaient en moyenne à l'âge de 26 ans [15 - 48 ans].

Pour 7 autres patients décrits dans la littérature, le diagnostic de phénylcétonurie n'a été porté qu'à l'âge adulte suite à l'apparition de manifestations neurologiques⁷⁶⁻⁸¹. Là encore il s'agissait d'individus qui n'avaient pas été dépistés en période néonatale, et aucun des patients n'avait présenté de symptôme pendant l'enfance, laissant supposer qu'ils étaient atteints de formes plus modérées de Phénylcétonurie. Les manifestations neurologiques apparaissaient plus tardivement que dans le premier groupe, en moyenne 46 ans [32-58 ans], avec généralement un retard diagnostic de plusieurs années.

2. Clinique

De manière générale, les 29 patients (24 de la littérature et nos 5 patients) présentaient des manifestations cliniques très variées. Le plus souvent, il était mis en évidence des réflexes ostéotendineux vifs (76%), une paraparésie spastique (59%), un tremblement d'attitude des membres supérieurs (41%). Plus d'un tiers des patients présentaient des troubles psychiatriques (34%). Il s'agissait dans la grande majorité des cas de symptômes dépressifs ou de changement du comportement avec irritabilité et agressivité. Daelman et al rapportait le cas d'une patiente qui avait même développé des symptômes psychotiques avec hallucinations

auditives et délire interprétatif⁷⁴. Une ataxie cérébelleuse était retrouvée dans 28% des cas. Les troubles cognitifs ne concernaient que 17% des individus et il s'agissait essentiellement d'altérations des fonctions exécutives avec tendance à l'apathie, et d'atteinte de la mémoire de travail. Il n'y avait pas de troubles mnésiques antérogrades. Plus rarement on observait une dysarthrie (14%), une baisse d'acuité visuelle (14%), des crises d'épilepsie (13%), un syndrome parkinsonien (10%), ou une dystonie (8%).

Chez les patients diagnostiqués pendant l'enfance le tableau clinique était dominé par des réflexes vifs (73%), une paraparésie spastique (50%), un tremblement d'attitude des membres supérieurs (50%), des symptômes psychiatriques (45%) et une ataxie cérébelleuse (27%). En revanche les troubles cognitifs (5%) étaient exceptionnels.

Dans le groupe des patients diagnostiqués à l'âge adulte on retrouvait fréquemment des réflexes ostéotendineux vifs (86%) avec un tableau de paraparésie spastique (86%) et des troubles cognitifs (57%), alors que les manifestations psychiatriques, épileptiques ou visuelles n'étaient retrouvées chez aucun des patients.

Patient	réflexes vifs	paraparésie spastique	tremblement	épilepsie	dystonie	ataxie	syndrome parkinsonien	symptômes psychiatriques	troubles cognitifs /démence	dysarthrie	Altérations visuelles
Thompson et al	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-
	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Wood et al	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-
Villasana et al	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
McCombe et al	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Daelman et al	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Rubin et al	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Anwar et al	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Seki et al	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Weglage et al	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Kasim et al	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Jusserand et al	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ishimaru et al	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rosini et al	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-
Tufekcioglu et al	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Patient 1	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Patient 2	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-
Patient 3	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Patient 4	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Patient 5	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+

Tableau 3 : Synthèse des symptômes neurologiques des patients atteints de Phénylcétonurie (littérature et nos 5 patients).

3. Paraclinique

Les analyses biologiques retrouvaient systématiquement une hyperphénylalaninémie concomitante aux manifestations neurologiques, avec un taux moyen de phénylalanine de 1516 $\mu\text{mol/L}$ [882 - 2358 $\mu\text{mol/L}$] lors du diagnostic. Dans le groupe des patients diagnostiqués pendant l'enfance, les taux de phénylalanine plasmatiques étaient systématiquement supérieurs à 1200 $\mu\text{mol/L}$ au moment du diagnostic avec un taux moyen de 1538 $\mu\text{mol/L}$ [1200 – 2000 $\mu\text{mol/L}$]. Il n'y avait pas de différence notable avec les patients diagnostiqués à l'âge adulte dont le taux moyen était de 1459 $\mu\text{mol/L}$ [882 – 2358 $\mu\text{mol/L}$]. Cependant, dans ce dernier groupe, 3 patients présentaient une phénylalanine plasmatique entre 880 et 1200 $\mu\text{mol/L}$ faisant là encore suspecter des formes plus modérées de Phénylcétonurie et pouvant expliquer cette révélation tardive de la maladie.

86% des patients (25/29) présentaient une IRM cérébrale anormale, avec des lésions démyélinisantes, plus ou moins étendues de la substance blanche périventriculaire. Les lésions apparaissaient en hypersignal sur les coupes FLAIR ou T2, étaient relativement symétriques et prédominaient dans les régions postérieures pariétales et occipitales. L'IRM était plus souvent anormale chez les patients diagnostiqués pendant l'enfance et qui ont arrêté leur régime (95%) par rapport aux individus diagnostiqués à l'âge adulte (71%), alors que ces derniers n'avaient jamais été traités.

4. Traitement et évolution

La réintroduction d'un régime pauvre en Phénylalanine s'est accompagnée d'une amélioration clinique chez une grande majorité des patients (75%) alors que 11% des patients n'ont eu aucun bénéfice. Cette amélioration clinique était plus fréquente chez les patients qui avait une Phénylcétonurie connue et donc traitée pendant l'enfance (86%), par rapport aux individus diagnostiqués à l'âge adulte (57%). Dans le premier groupe, le bénéfice clinique était similaire entre les patients diagnostiqués en période néonatale (11/13) et ceux dont le diagnostic n'a été porté que plus tard pendant l'enfance (8/9).

Dans les mois qui suivaient la mise en place du traitement, les taux sanguins de phénylalanine baissaient significativement, avec un taux moyen de 630 $\mu\text{mol/L}$ [180-1760 $\mu\text{mol/L}$].

Enfin, sur les 13 patients ayant bénéficié d'une imagerie de contrôle (IRM), il était constaté une diminution de la charge lésionnelle chez 8 (61%) d'entre eux (6/9 dans le premier groupe et 2/4 dans le deuxième

groupe). Il a même été constaté une régression complète des anomalies pour deux patients diagnostiqués pendant l'enfance dont notre patient 1.

Patient	Sexe	Age diagnostic (mois)	Age d'arrêt du régime (année)	Age d'apparition des complications neurologiques (année)	Taux de Phe à l'aggravation ($\mu\text{mol/l}$)	Amélioration clinique avec régime pauvre en Phe	Taux de Phe après réintroduction du régime ($\mu\text{mol/l}$)	IRM cérébrale anormale	Amélioration radiologique avec régime pauvre en Phe
Thompson et al	M	DN	16	20	1334	+	NC	+	NC
	M	DN	16	18	NC	NC	NC	+	NC
	M	DN	19	19	NC	NC	NC	+	NC
	M	12	6	25	1386	-	180	+	+
	F	15	7	20	1533	+	NC	+	NC
	M	18	7	15	NC	+	NC	+	+
Wood et al	M	10	14	15	1600	+	340	NC	NC
Villasana et al	M	36	12	28	1660	+	217	+	NC
	M	DN	6	18	1640	+	NC	+	NC
McCombe et al	M	DN	18	19	1900	+	1760	+	-
Daelman et al	M	DN	30	30	1200	+	670	+	-
	F	DN	4	16	2000	+	750	+	NC
	F	42	7	40	NC	+	NC	+	NC
	F	DN	5	26	1380	+	80	+	+
Seki et al	F	72	15	48	1380	+	NC	+	+
Rubin et al	H	DN	23	25	1512	+	300	+	+
Anwar et al	F	DN	16	38	1564	+	121	+	NC
Patient 1	M	12	7	25	1270	+	700	+	+
Patient 2	M	DN	19	19	1710	+	780	+	NC
Patient 3	F	0,5	7	37	1310	+	836	+	-
Patient 4	M	DN	22	22	1330	+	900	+	NC
Patient 5	M	DN	18	33	1980	+	380	+	NC

Tableau 4 : Synthèses des données des patients atteints de Phénylcétonurie, diagnostiqués pendant l'enfance (littérature et nos 5 patients).

DN : Diagnostic néonatal. NC : non connu

Patient	Sexe	Age d'apparition des complications neurologiques (année)	Age au diagnostic (année)	Taux de Phe ($\mu\text{mol/l}$)	IRM cérébrale anormale	Amélioration clinique avec régime pauvre en Phe	Taux de Phe après réintroduction du régime ($\mu\text{mol/l}$)	Amélioration radiologique avec régime pauvre en Phe
Weglage et al	F	45	45	882	+	+	240	+
Kasim et al	F	53	57	2153	-	+	NC	-
Jousserand et al	H	54	55	1140	+	NC	NC	NC
Daelman et al	F	33	47	2358	-	-	NC	NC
Rosini et al	F	46	46	947	+	+	868	+
Tufekcioglu et al	H	58	59	1075	+	+	NC	-
Ishimaru et al	H	32	32	1663	+	-	500	NC

Tableau 5 : Synthèse des données de la littérature des patients atteints de Phénylcétonurie, diagnostiqués à l'âge adulte.

V. DISCUSSION GÉNÉRALE

Nous avons décrit ici les complications neurologiques de la Phénylcétonurie survenant à l'âge adulte à partir des données de 5 patients suivis aux centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Lyon et de Nancy, et des cas rapportés dans la littérature. Avec la mise en place du dépistage systématique à la naissance, l'introduction précoce du régime, et sa poursuite au long cours, ces complications sont devenues exceptionnelles. Néanmoins tout clinicien peut être un jour confronté à cette situation. On distingue alors deux cas de figure : les patients non diagnostiqués pendant l'enfance et ceux diagnostiqués mais qui ont arrêté leur régime selon les recommandations en vigueur dans leur enfance ou à l'adolescence, ou par choix personnel. Ces derniers représentant de loin les cas les plus fréquents, en particulier du fait des difficultés à suivre le régime.

La symptomatologie présentée par les patients est très variée et peu spécifique. Elle peut dans certains cas se limiter à des manifestations visuelles comme chez deux de nos patients, ainsi que deux autres patients de la littérature. Ils décrivaient systématiquement une baisse d'acuité visuelle de près comme de loin d'apparition rapidement progressive. Cependant l'examen ophtalmologique détaillé, lorsqu'il était réalisé, ne retrouvait pas de lésion ophtalmologique. En revanche l'IRM cérébrale était toujours anormale avec des lésions de la substance blanche bilatérale des régions occipitales. Cette atteinte visuelle semble donc être la conséquence directe, non pas d'une atteinte des structures de l'œil, mais d'une atteinte des voies optiques, et doit inciter à rechercher systématiquement d'autres manifestations neurologiques associées.

La qualité du contrôle métabolique et sa durée durant les périodes critiques du développement cérébral prédispose probablement au risque de complications neurologiques à l'âge adulte⁸²⁻⁸⁴ notamment en cas de taux élevé, comme chez 2 de nos patients (patients 1 et 3), et pour une grande partie des cas de la littérature. Cependant nous avons montré ici que même avec un meilleur contrôle métabolique pendant l'enfance et l'adolescence, selon les recommandations de l'époque (taux 300-600 $\mu\text{mol/L}$), il était tout à fait possible de développer des complications neurologiques à l'âge adulte, parfois quelques jours seulement après avoir stoppé le régime, comme pour nos patients 2 et 4. Ceci montre qu'outre la toxicité chronique, une toxicité aiguë de l'hyperphénylalaninémie est possible. On peut s'interroger sur le rôle délétère de variation brutale des taux chez un individu donné. Ainsi, le dogme qui consistait à dire que dans la Phénylcétonurie, les patients adolescents et adultes n'avaient plus besoin d'être traités⁸⁵, est à oublier. Il semble en effet que la myélinisation de certaines synapses se poursuive jusqu'à l'âge adulte⁸⁶, et certaines études soulignent la présence de troubles comportementaux et psychosociaux chez des patients dont le régime a été arrêté à l'adolescence⁸⁷. Il est actuellement difficile de savoir si le renforcement de l'équilibre

métabolique chez les enfants, avec des objectifs de taux inférieurs à 300 $\mu\text{mol/L}$ jusqu'à 10 ans, comme préconisé dans les dernières recommandations, aurait un effet neuroprotecteur à l'âge adulte. En effet, aucun des patients de notre série n'avait eu un tel contrôle métabolique.

S'il est donc bien admis actuellement que les patients doivent poursuivre leur régime à l'adolescence et à l'âge adulte, les objectifs des taux de phénylalanine plasmatiques font encore débat⁵³. Ils ont sans cesse été revus à la baisse ces 25 dernières années, avec des recommandations françaises qui fixent en 2018 un objectif inférieur à 600 $\mu\text{mol/L}$ (ou inférieur à 900 $\mu\text{mol/L}$ en cas de difficultés à suivre le régime hypoprotidique)²⁸. Dans notre série, comme dans la littérature, les patients présentaient généralement une phénylalaninémie supérieure à 1200 $\mu\text{mol/L}$ lorsqu'ils développaient des manifestations neurologiques. Or avec ces taux cibles, certaines études soulignent que les patients ont généralement un QI plus bas que la moyenne (100 +/-15)^{44,45}. Ils développent aussi plus fréquemment des manifestations neuropsychiatriques mineures associant réflexes vifs³⁹, tremblement fin des extrémités, dépression ou anxiété^{37,88}, difficultés du traitement de l'information⁸⁹, altération de la mémoire de travail et des capacités exécutives⁹⁰, et des troubles de l'attention⁹¹. Par ailleurs trois patients diagnostiqués à l'âge adulte ont développé des troubles neurologiques sévères alors qu'ils avaient des taux de phénylalanine compris entre 900 et 1200 $\mu\text{mol/L}$.

Sur le plan radiologique, la présence d'anomalies est quasi systématique en cas de manifestations cliniques. Nos 5 patients présentaient tous des lésions de la substance blanche sur leur IRM cérébrale. L'importance de ces lésions semble aujourd'hui corrélée au taux sanguin de phénylalanine, ainsi qu'au temps passé sans un régime adapté⁸²⁻⁸⁴. Elles ont également été décrites chez des patients totalement asymptomatiques dès lors que les taux de phénylalanine plasmatique s'élèvent au-dessus de 600 $\mu\text{mol/L}$ ⁹². En effet, au-delà de cette limite, il a été démontré qu'il existait une diminution du transport de la tyrosine du sang au cerveau et donc une diminution de la synthèse en neurotransmetteurs⁹³. Néanmoins la traduction clinique future de ces anomalies asymptomatiques n'est aujourd'hui pas connue même si leur implication dans la survenue de maladies neurodégénératives précoces est aujourd'hui suspectée⁹⁴⁻⁹⁶. Cette combinaison de données cliniques et radiologiques justifie donc un contrôle métabolique plus strict à l'âge adulte, comme mentionné dans les dernières recommandations françaises et européennes avec pour objectif un taux de phénylalanine plasmatique inférieur à 600 $\mu\text{mol/L}$ ²⁸. De tels objectifs étant spontanément difficiles à atteindre pour la plupart des adultes, il conviendra de poursuivre un régime strict associé et un mélange d'acides aminés dans la majorité des cas.

A partir des résultats de nos 5 patients et des données de la littérature, nous avons pu observer, qu'il existait un réel bénéfice à reprendre très rapidement un régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine associé à un mélange d'acide aminés en cas de complications neurologiques. Cette amélioration clinique est le plus souvent complète. Elle n'est en revanche pas systématique, notamment chez les patients non diagnostiqués

pendant l'enfance. Il semblerait que le retard diagnostique chez ces patients, et donc le temps passé sans régime soit à l'origine de séquelles neurologiques fixées qu'il n'est plus possible de corriger par le régime. Cependant ces données montrent également qu'il n'est jamais être trop tard pour traiter puisque la plupart des patients diagnostiqués à l'âge adulte décrivait tout de même une amélioration de leurs symptômes sous traitement. Cette amélioration clinique s'accompagnait généralement d'une réduction de la charge lésionnelle sur l'IRM cérébrale, voire même dans certains cas, d'une disparition des lésions⁶², avec un délai qui semble corrélér à celui du renouvellement de la myéline^{83,97}. Là encore cette réversibilité n'est pas systématique notamment chez les patients diagnostiqués tardivement ou non traités pendant de nombreuses années comme notre patiente 3.

Il est aujourd'hui possible d'associer au régime, du dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) qui est une forme synthétique du tétrahydrobioptérine (ou BH4). Ce dernier agit comme cofacteur de la phénylalanine hydroxylase et permet de métaboliser la phénylalanine en tyrosine. Il ne peut être prescrit au long cours que chez les patients considérés comme répondeur biologique, après réalisation d'un test de sensibilité au BH4²⁹. Le Kuvan peut remplacer le traitement diététique dans les formes complètement répondeuses au traitement, est susceptible d'améliorer la tolérance en phénylalanine et peut donc permettre un régime moins strict avec une meilleure observance notamment chez les adolescents et les adultes. Deux de nos quatre patients signalaient une amélioration de leurs symptômes, et notamment du tremblement, lorsqu'ils recevaient du dichlorhydrate de saproptérine. Or nos patients ne présentaient pas de baisse significative de leur phénylalaninémie sous traitement alors qu'ils décrivaient clairement un bénéfice de ce dernier. L'effet symptomatique du BH4 pourrait donc ne pas se résumer au mécanisme précédemment décrit. Nous l'avons vu précédemment, l'hyperphénylalaninémie est à l'origine d'une baisse du transport cérébral de tyrosine et donc de synthèse en neurotransmetteurs⁹³. Le BH4, qui agit également comme un cofacteur de la tyrosine hydroxylase est donc susceptible de corriger ce déficit en neurotransmetteurs et notamment en dopamine^{16,17}. En effet, lorsque le BH4 est déficient, les patients développent fréquemment des manifestations neurologiques qui peuvent ressembler à celles observées dans la phénylcétonurie, même si le tableau le plus fréquent est une dystonie sensible à la dopamine, conséquence le plus souvent d'une mutation du gène qui code pour l'enzyme GTP-cyclohydrolase 1 qui intervient dans la synthèse du BH4¹⁷.

Au total, nous avons pu rapporter seulement 29 descriptions de troubles neurologiques chez des adultes atteints de Phénylcétonurie, ce qui paraît peu alors que beaucoup d'individus arrêtent leur régime à l'adolescence ou à l'âge adulte. Il est vrai que du fait des habitudes alimentaires de l'enfance, les patients adultes conservent un régime spontanément restreint en protéines mais ce n'est probablement pas la seule explication. En effet de nombreux patients ne développent des symptômes que plusieurs années après avoir arrêté le régime, notamment les patients diagnostiqués à l'âge adulte, qui n'avaient présenté aucun

symptôme pendant l'enfance alors qu'ils avaient bénéficié d'une diversification alimentaire complète. De même, notre patient 1 n'a pas été traité pendant les deux premières années de sa vie et a pourtant eu un développement psychomoteur normal. A contrario certains individus comme notre patient 2 ont développé des symptômes quelques jours seulement après avoir suspendu leur régime. D'autres mécanismes sont probablement en cause, notamment génétiques. On dénombre en effet près d'un millier de mutations du gène PAH à l'origine d'un déficit plus ou moins complet en PAH et de la synthèse des neurotransmetteurs, pouvant expliquer la présence de formes plus ou moins sévères de la maladie^{11,98}. Il existe aussi probablement d'autres facteurs de susceptibilité génétique sur d'autres gènes non connus modulant l'expression clinique des taux élevés de phénylalanine et de leurs complications.



Nom, prénom du candidat : JAULENT Paul

CONCLUSIONS

La Phénylcétonurie est une maladie génétique métabolique rare qui était autrefois responsable de complications neurologiques graves chez l'enfant. Il existe près d'un millier de mutations connues du gène de la phénylalanine hydroxylase à l'origine de formes plus ou moins sévères de la maladie. Les mécanismes physiopathologiques sont en encore imparfaitement connus, mais il est établi que l'hyperphénylalaninémie perturbe la myélinisation et la synthèse de nombreux neurotransmetteurs. Bien que l'on sache comment prévenir ces complications depuis 1954, le pronostic de cette maladie a radicalement changé depuis la mise en place du dépistage néonatale généralisé en 1972.

Le régime hypoprotidique pauvre en phénylalanine constitue la base du traitement. Son instauration dès les premiers jours de vie permet rapidement de contrôler les taux plasmatiques de phénylalanine. Des mélanges d'acides aminés, vitamines et minéraux, sont ajoutés à l'alimentation pour prévenir tout risque de carence nutritionnelle. Le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) peut constituer une alternative thérapeutique. L'efficacité de ce traitement est testée systématiquement en période néonatale de nos jours et peut-être réalisé plus tard au besoin chez des patients non testés en période pédiatrique particulièrement si l'analyse génétique met en évidence des mutations conférant une sensibilité au traitement.

Les patients qui poursuivent un régime à l'âge adulte avec un bon contrôle des taux de phénylalanine ont une qualité de vie proche de la normale malgré les contraintes, en particulier sociales, liées au régime. Un suivi spécialisé régulier, notamment nutritionnel, est indispensable car le traitement est contraignant, doit être adapté régulièrement, et il n'est pas rare que certains patients présentent des difficultés d'observance, en particulier à l'adolescence. La grossesse est aussi une période à risque, où les apports en phénylalanine devront être particulièrement contrôlés dès la période pré-conceptionnelle.

Si la toxicité de la phénylalanine a longtemps été considéré comme limité à la période de croissance et du développement neurologique pendant l'enfance, les données récentes

montrent des conséquences sur la physiologie cérébrale plus tardives, y compris à l'âge adulte.

Initialement, les cas de complications neurologiques ont été constatés chez les patients traités tardivement, ou des contrôles métaboliques insuffisants dans l'enfance, des régimes arrêtés tôt. On constate maintenant comme l'illustre notre travail, que des manifestations neurologiques aiguës de la Phénylcétonurie sont susceptibles d'apparaître y compris chez des patients traités de manière optimale pendant l'enfance et l'adolescence, dès lors que le patient arrête son régime et que les taux de phénylalanine s'élèvent, parfois en quelques semaines seulement. Il n'existe pas de seuil bien établi pour le développement des troubles neurologiques bien qu'ils surviennent généralement au-delà de 1200 $\mu\text{mol/l}$.

Les troubles neurologiques présentés par les patients sont très polymorphes même si le phénotype le plus évocateur est celui d'une paraparésie spastique rapidement progressive associée à un tremblement d'attitude des membres supérieurs, et des symptômes psychiatriques. Plus rarement, sont associées une ataxie, un syndrome extra pyramidal, des manifestations épileptiques, voire des troubles visuels. Exceptionnellement ce sont ces mêmes manifestations qui révèlent la maladie chez des individus qui ont échappé au dépistage néonatal, avec généralement un retard diagnostic de plusieurs années après l'apparition des symptômes. Il s'agit alors de formes plus modérées de la maladie, passées inaperçu pendant l'enfance. Ces patients ont alors un plus grand risque de développer des troubles neurologiques précoces, en particulier des troubles cognitifs.

Les manifestations cliniques de la Phénylcétonurie restent peu spécifiques. Une des caractéristiques les plus évocatrices concerne la fluctuation des troubles neuropsychiatriques en lien avec la prise alimentaire de phénylalanine (protéines et aspartame). Ces éléments doivent alerter le clinicien et l'encourager à rechercher systématiquement une Phénylcétonurie dans ce contexte. Le diagnostic est important à poser puisque ces anomalies neurologiques sont au moins en partie réversibles après l'instauration ou la reprise d'un régime pauvre en phénylalanine.

L'IRM est l'examen de choix pour mettre en évidence les lésions cérébrales liées à la Phénylcétonurie. Elle est quasi systématiquement anormale en cas de symptômes neurologiques, et révèle le plus souvent, des lésions démyélinisantes étendues et symétriques de la substance blanche périventriculaire, en particulier dans les régions postérieures pariétales et occipitales. Il est important de sensibiliser les neurologues à ce diagnostic devant ces anomalies IRM malgré sa rareté car son diagnostic est simple et repose sur un simple dosage de phénylalanine sur papier Guthrie, ou par chromatographie

des acides aminés.

Ainsi, il est donc fondamental de modifier la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués en posant d'emblée la nécessité d'un régime à vie, notamment pour les formes les plus sévères, mais aussi de sensibiliser les patients adultes, ayant élargi ou arrêté leur régime, au risque de troubles neurologiques, et si possible, à la reprise d'un régime plus strict de manière préventive. Il conviendra également d'inciter tous les patients adultes à poursuivre ou à reprendre un suivi clinique et nutritionnel, qu'ils suivent un régime ou non, pour dépister d'éventuelles carences nutritionnelles ou manifestations neurologiques. Ceci nécessite le développement de structures spécifiques de transition et de prise en charge au sein des centres de références des maladies héréditaires du métabolisme, encore insuffisamment développées en France.

Le Président de jury,
THOBOIS Stéphane
Signature



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 30/03/2018

RÉFÉRENCES :

1. Fölling A. Über Ausscheidung von phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1934;227(1–4):169–81.
2. Christ SE, Asbjørn Følling and the Discovery of Phenylketonuria. *J Hist Neurosci.* 2003;12(1):44–54.
3. Yang Y, Gu Q, Zhang Z, Mi C, Wang L, Wu X. A clinical investigation of 228 patients with phenylketonuria in Mainland China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30(SUPPL. 2):58–60.
4. Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J.* 1937;31(2):266–74.
5. Følling A, Mohr OL, Ruud L (1945): Oligophrenia phenylpyruvica. A recessive syndrome in man. *Skrifter Det Norske Vitenskapsakademi i Oslo. I. Mat Naturv Klasse* 13:1–44.
6. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health.* 1991;27(3):189–90.
7. Udenfriend S, Cooper JR. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem.* 1952;194(2):503–11.
8. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet.* 1953;265(6790):812–3.
9. Willard R, Centerwall, Robert F, Chinnock, and Albert Pusavat. Phenylketonuria: Screening Programs and Testing Methods. *Am J Public Health Nations Health.* 1960 Nov; 50(11): 1667–1677.
10. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of infants. *Pediatrics [Internet].* 1963;32(3):338–43.
11. Blau NY and Yue W. BioPKU database. <http://www.biopku.org>.
12. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: State of the art. Vol. 14, *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2014. p. 655–71.
13. F. Güttler, Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood, *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 280 (1980) 1–80.

14. BARTHOLOMÉ K. A NEW MOLECULAR DEFECT IN PHENYLKETONURIA. Vol. 304, *The Lancet*. 1974. p. 1580.
15. Smith I, Clayton BE, Wolff OH. NEW VARIANT OF PHENYLKETONURIA WITH PROGRESSIVE NEUROLOGICAL ILLNESS UNRESPONSIVE TO PHENYLALANINE RESTRICTION. *Lancet*. 1975;305(7916):1108–11.
16. Shintaku H. Biopterin and child neurologic disease. Vol. 41, *No To Hattatsu*. 2009. p. 5–10.
17. Furukawa Y, Guttman M, Nakamura S, Kish SJ. Dopa-Responsive dystonia. In: *Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment: Second Edition*. 2013. p. 319–40.
18. Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system in phenylketonuria and its variants. *Biochem Med*. 1976;15(1):42–54.
19. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169–78.
20. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AMJ, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):177–82.
21. Bauman ML, Kemper TL. Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathol*. 1982;58(1):55–63.
22. Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy HL. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(7):795–814.
23. Martynyuk AE, Glushakov A V, Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. Vol. 86, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2005.
24. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res*. 2006;59(4 PART 1):544–8.
25. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007. p. 430–8.
26. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: At present and organization for future. *Turk J Pediatr*. 2001;43(2):97–101.

27. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, De La Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: Molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet.* 1995;32(12):976–8.
28. Projet de modification du PNDS de la Phénylcétonurie, présenté par le groupe de travail, le 8 décembre 2017, lors du 9ème symposium PCU Biomarin, organisé le 14-12-2017 à Paris.
29. HAS. Plan National de Diagnostic et de Soins pour la Phénylcétonurie. 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf.
30. Aoki, K, Ohwada, M, and Kitagawa, T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 608.
31. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40(3):525–9.
32. Zhan J-Y, Qin Y-F, Zhao Z-Y. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr.* 2009;5(2):136–9.
33. Jiang J, Ma X, Huang X, Pei X, Liu H, Tan Z, et al. A survey for the incidence of phenylketonuria in Guangdong, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34 Suppl 3:185.
34. Institutes N, Consensus H, Panel D. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics.* 2001;108(4):972–82.
35. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2007. p. 466–81.
36. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: A series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006;21(11):987–90.
37. Ris MD, Weber AM, Hunt MM, Berry HK, Williams SE, Leslie N. Adult psychosocial outcome in early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(4):499–508.
38. C.R. Scriver, S. Kaufman, R.C. Eisensmith, et al., The hyperphenylalaninemias, in: C.R. Scriver (Ed.), *Inherited Disease Vol 1*, McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 1015–1075.
39. THIOULOUSE E., BERTHE M-C., COUDERC R. *Revue Francophone des Laboratoires.* Volume 2010. Issue 425, Septembre-Octobre 2010, p. 53-64 Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol.* 1998 Dec;11(6):679-88 44.

40. Procházková D, Jarkovský J, Haňková Z, Konečná P, Benáková H, Vinohradská H, et al. Long-term treatment for hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: A risk for nutritional Vitamin B12 deficiency? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11–12):1327–32
41. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000 Oct [cited 2018 Jan 20];159 Suppl 2:S74-9.
42. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: A review of research and management. *Mol Genet Metab.* 2009;99.
43. 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.
44. Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics.* 1997;99(3):345–50.
45. Ris MD¹, Weber AM, Hunt MM, Berry HK, Williams SE, Leslie N. Adult psychosocial outcome in early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1997 Aug;20(4):499-508.
46. Demirdas S, KE C, PH B, CE H, AM B, RH S. - Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Anat.* 2015;28(4):545–50.
47. van Spronsen FJ, J van Wegberg a M, Blau N, van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2017;8587(16):1–14.
48. Wilson JMG, Jungner G. *Principes et pratique du dépistage des maladies.* Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
49. Bouchlariotou S, Tsikouras P, Maroulis G. Undiagnosed maternal phenylketonuria: Own clinical experience and literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(10):943–8.
50. Garriga MM, Metcalfe DD. Aspartame intolerance. *Ann Allergy.* 1988;61:63–9.
51. LaClair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *J Food Sci.* 2009;74(4).

52. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009. p. 32–9.
53. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier De Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. Vol. 12, *Archives de Pédiatrie*. 2005. p. 594–601.
54. Zurflu. Molecular Genetics of Tetrahydrobiopterin- Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Hum Mutat*. 2008;29:167–75.
55. Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 375–78.
56. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninurias: A study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab*. 2002;77(4):304–13.
57. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 1997;61(6):1309–17.
58. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Vol. 82, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004. p. 101–11.
59. Fang B, Eisensmith RC, Li XH, Finegold MJ, Shedlovsky A, Dove W, et al. Gene therapy for phenylketonuria: phenotypic correction in a genetically deficient mouse model by adenovirus-mediated hepatic gene transfer. *Gene Ther*. 1994;1(4):247–54.
60. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, et al. Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther*. 2004;11(13):1081–6.
61. Rebuffat A, Harding CO, Ding Z, Thöny B. Comparison of adeno-associated virus pseudotype 1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Hum Gene Ther*. 2010;21(4):463–77.
62. Jung SC, Park JW, Oh HJ, et al. Protective effect of recombinant adeno-associated virus 2/8-mediated gene therapy from the maternal hyperphenylalaninemia in offspring of a mouse model of phenylketonuria. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 877–83.

63. Haute Autorité de santé (France) Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. 2006: 19. pages.
64. Gambol PJ. Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications. *J Pediatr Nurs.* 2007;22(2):129–38.
65. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):198–201.
66. Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Strom C, Kuliev A. Preimplantation testing for phenylketonuria. *Fertil Steril.* 2001;76(2):346–9.
67. Feillet F. Phenylketonuria. *Presse Med.* 2006 Mar;35(3 Pt 2):502-8.
68. Code de la santé publique - Article L2131-4.
69. Thompson AJ, Youl BD, Kendall B, Lees AJ, Smith I, Brenton D, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet.* 1990;336(8715):602–5.
70. Wood B. Neurological disturbance in a phenylketonic child after discontinuation of dietary treatment. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:657–66.
71. Villasana D, Butler IJ, Williams JC, Roongta SM. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(4):451–7.
72. McCombe PA, McLaughlin DB, Chalk JB, Brown NN, McGill JJ, Pender MP. Spasticity and white matter abnormalities in adult phenylketonuria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(5):359–61.
73. Rubin S1, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep.* 2013;10:83-5.
74. Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol (Paris).* 2014;170(4):280–7.
75. Seki M, Takizawa T, Suzuki S, Shimizu T, Shibata H, Ishii T, et al. Adult phenylketonuria presenting with subacute severe neurologic symptoms. *J Clin Neurosci.* 2015;22(8):1361–3.
76. Tufekcioglu Z, Cakar A, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M. Adult-onset phenylketonuria with rapidly progressive dementia and parkinsonism. *Neurocase.* 2016;22(3):273–5.

77. Weglage J, Oberwittler C, Marquardt T, Schellscheidt J, Teeffelen-Heithoff A, Koch G, et al. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2000;23:83–4.
78. Kasim S, Moo LR, Zschocke J, Jinnah HA. Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6):795–7.
79. Camdessanché JP, Jousserand G, Antoine JC. Musty odour, mental retardation, and spastic paraplegia revealing phenylketonuria in adulthood. Vol. 257, *Journal of Neurology*. 2010. p. 302–4.
80. Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. Vol. 261, *Journal of Neurology*. 2014. p. 2446–8.
81. K. I, N. T, M. B, M. M, K. T. Phenylketonuria with adult-onset neurological manifestation. *Clin Neurol*. 1993;33(9):961–5.
82. Cleary M a, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet*. 1994;344(8915):87–90.
83. Bick U, Ullrich K, Stöber U, Möller H, Schuierer G, Ludolph AC, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: Magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr*. 1993;152(12):1012–20.
84. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in phenylketonuria: Associations with dietary status. *Brain*. 1993;116(4):811–21.
85. Blaskovics ME, Nelson TL. Phenylketonuria and its variations. A review of recent developments. *Calif Med* 1971;115:42-57.
86. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1997;387(2):167–78.
87. Williamson M, Dobson JC, Koch R. Collaborative study of children treated for phenylketonuria: study design. *Pediatrics*. 1977;60(6):815.
88. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2009;99.
89. 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*. 2002;51(6):761–5.

90. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology*. 2001;15(2):221–9.
91. Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Licht R, Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: Associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;40(1):7–15.
92. Okano Y, Nagasaka H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013 Dec;110(4):424-30.
93. de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, de Valk HW, Paans AM, Sauer PJ et al. Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 4;8:133.
94. 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 Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):757–66.
95. 98.112. 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*. 2007;92(1–2):63–70.
96. 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 Sep;47(5):486-497.
97. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995;127(2):251–5.
98. Viall S, Ayyub O, Raspberry M, Lyons K, Ah Mew N. “Mild” hyperphenylalaninemia? A case series of seven treated patients following newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):153–5.
99. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet*. 2017 Feb 2;100(2):257-266.66.
100. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial.

Lancet. 2014 Jul 5;384(9937):37-44.

101. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Arch Dis Child. 1993 Mar;68(3):426-7.
102. M S Anwar, B Waddell, J O'Riordan. Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. BMJ Case Rep. 2013 Jul 12;2013.
103. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010 Oct 23;376(9750):1417-27.
104. Clot F1, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. Brain. 2009 Jul;132 (Pt 7):1753-63.

JAULENT Paul

Complications Neurologiques de la Phénylcétonurie chez l'Adulte

67 pages, 9 figures, 5 tableaux.

Thèse de Médecine, Lyon 2018, N° 116

RESUMÉ :

La Phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive rare caractérisée par le déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase. Il en résulte une accumulation de phénylalanine dans le sang à l'origine de troubles neurologiques graves chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Le régime hypoprotidique constitue la base du traitement et permet une qualité de vie proche de la normale dès lors qu'il est scrupuleusement suivi. L'objectif est de décrire les manifestations neurologiques cliniques et radiologiques que l'on peut observer chez des adultes atteints de Phénylcétonurie à partir de 5 patients suivis aux centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Lyon et de Nancy, et de l'ensemble des cas rapportés dans la littérature.

Des manifestations neurologiques de la Phénylcétonurie sont susceptibles d'apparaître y compris chez des patients traités de manière optimale pendant l'enfance et l'adolescence, lorsque que le patient arrête son régime et que les taux de phénylalanine s'élèvent. Les troubles neurologiques sont très polymorphes et peu spécifiques même si le phénotype le plus évocateur est celui d'une paraparésie spastique rapidement progressive associée à un tremblement d'attitude des membres supérieurs, et des symptômes psychiatriques. Exceptionnellement ce sont ces mêmes manifestations qui révèlent la maladie chez des individus qui ont échappé au dépistage néonatal. Ils développent alors plus fréquemment des troubles cognitifs précoces. Le diagnostic est simple et repose sur dosage plasmatique de la phénylalanine. L'IRM cérébrale est quasi systématiquement anormale en cas de symptômes neurologiques, et révèle le plus souvent, des lésions démyélinisantes étendues de la substance blanche périventriculaire. L'élément le plus caractéristique est la réversibilité des anomalies cliniques et radiologiques après réintroduction d'un régime pauvre en phénylalanine.

Il est donc fondamental de modifier la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués en posant d'emblée la nécessité d'un régime à vie, mais aussi de sensibiliser les patients adultes, ayant élargi ou arrêté leur régime, au risque de troubles neurologiques.

MOTS CLÉS :

- Phénylcétonurie
- Complications neurologiques
- Patients adultes
- Régime hypoprotidique
- Réversibilité des symptômes

JURY :

- Président : Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS
- Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE
Monsieur le Professeur François DUCRAY
Madame le Docteur Sybil CHARRIÈRE
Madame le Docteur Chloé LAURENCIN

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 17 Mai 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR : 52 boulevard Pinel 69003 LYON