



**HAL**  
open science

# Spectroscopie par résonance magnétique 3D cérébrale chez les patients atteints de phénylcétonurie à l'âge adulte

Cyril Besançon

► **To cite this version:**

Cyril Besançon. Spectroscopie par résonance magnétique 3D cérébrale chez les patients atteints de phénylcétonurie à l'âge adulte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02047953

**HAL Id: dumas-02047953**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02047953v1>

Submitted on 25 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Spectroscopie par résonance magnétique 3D cérébrale chez les patients atteints de phénylcétonurie à l'âge adulte.**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 15 Octobre 2018**

**Par Monsieur Cyril BESANÇON**

**Né le 12 février 1989 à Limoges (87)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur CHABROL Brigitte</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur des Universités RANJEVA Jean-Philippe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur KAPHAN Elsa</b>	<b>Directeur</b>



**Spectroscopie par résonance magnétique 3D cérébrale chez les patients atteints de phénylcétonurie à l'âge adulte.**

## **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 15 Octobre 2018**

**Par Monsieur Cyril BESANÇON**

**Né le 12 février 1989 à Limoges (87)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur CHABROL Brigitte</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur des Universités RANJEVA Jean-Philippe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur KAPHAN Elsa</b>	<b>Directeur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

**1967**

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

**1974**

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

**1975**

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

**1976**

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

**1977**

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

**1978**

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

**1980**

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

**1981**

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

**1982**

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

**1985**

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

**1986**

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)



<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

<i>ACHARD Vincent (disponibilité)</i>	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
<i>ATLAN Catherine (disponibilité)</i>	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
<i>DEVEZE Arnaud Disponibilité</i>	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marquerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

#### **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

#### **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

#### **DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

#### **ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

#### **EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

#### **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE PLASTIQUE,**

#### **RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

#### **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

#### **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

#### **GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)



BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OUDIN Claire (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
 VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 BARTOLIN Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements

A l'ensemble de mon jury, à mes Maîtres, qui m'ont enseigné la neurologie et la médecine au cours de ces onze années,

A mon Président de Jury, Monsieur le Pr Jean PELLETIER,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein du CEMEREM, pour m'avoir formé au cours de mes deux semestres dans votre service et pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie de me permettre de poursuivre ma formation de neurologue en devenant chef de clinique dans votre service.

A ma directrice de thèse, Madame le Dr Elsa KAPHAN,  
Pour avoir accepté de diriger ce travail,  
Je te remercie de m'avoir aidé et guidé, pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de ce travail.

Je te remercie pour ces deux semestres dans ton service où tu m'as enseigné la neurologie mais aussi et surtout transmis la passion de la neurologie générale et de la neurologie métabolique. Je suis ravi d'avoir l'opportunité de poursuivre ce compagnonnage au cours de ces deux prochaines années.

A Monsieur le Pr Jean-Philippe RANJEVA,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir encadré au cours de mon stage au CEMEREM, pour m'avoir appris la rigueur et l'esprit scientifique, et surtout pour avoir supporté mon absence totale de connaissance informatique et mon anglais de mauvaise qualité.

A Madame le Pr Brigitte CHABROL,  
Veuillez trouver ici l'expression de mon infinie reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de mon jury et m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail. Je vous remercie également pour votre enseignement de la neuro-pédiatrie et des maladies héréditaires du métabolisme au cours de mon semestre dans votre service.

A Monsieur le Pr Olivier FELICIAN,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour votre aide au cours de ce travail et pour votre enseignement de la neuropsychologie. J'anticipe en vous remerciant par avance pour la suite de ce travail sur le plan neuropsychologique puisque je vais continuer à vous déranger à ce sujet...

Je tiens à remercier le Dr Karin MAZODIER, pour son aide sur ce travail et pour avoir repris toute sa cohorte de patients avec moi.

Je souhaite remercier également le Dr Aline CANO pour son expertise sur la phénylcétonurie et pour ses corrections de l'article.

Je remercie sincèrement le Dr Marguerite GASTALDI pour son aide dans la réalisation des explorations biologiques de cette étude et pour sa disponibilité ainsi que celle de son équipe

au cours de cette étude.

Je remercie toute l'équipe du CEMEREM pour cette superbe année passée à leur côté, notamment le Pr Maxime GUYE de m'avoir permis de réaliser ce stage et réaliser cette étude dans son service, Véronique de m'avoir aidé et guidé tout au long de cette année et pour son énergie et son sourire inépuisables, Wafaa, Adil et Stan pour leur aide toujours précieuse lors de mes visites impromptues dans leurs bureaux, Sylviane pour sa disponibilité permanente, Yann pour son aide avec MIDAS et SPM, Patrick, Lauriane et Claire pour leur patience lors de mon apprentissage de la réalisation d'IRM cérébrale et leur bonne humeur, Arnaud pour avoir cru qu'il pouvait me parler en codage alors que c'est aussi intelligible que du chinois pour moi, et surtout Soraya, Samira et Zak pour cette ambiance si particulière dans THE bureau du CEMEREM...

Et un énorme merci à Maxime pour m'avoir tellement aidé tout au long de ce travail, qui est également le tien, je te souhaite le meilleur lors de ton post-doc aux Etats-Unis !

Je souhaite remercier tout particulièrement le Dr Hanna BOU ALI pour son accueil lors de mon arrivée à Marseille, pour ses conseils, son attitude exemplaire en tant qu'interne puis en tant que docteur, et surtout de m'avoir encadré au cours de ce dernier semestre d'interne où j'ai eu la chance de l'avoir en tant que chef de clinique. Je te remercie sincèrement pour toutes ces années et te souhaite le meilleur pour la suite tout en espérant travailler de nouveau avec toi dans l'avenir !

Un grand merci à Maryse, pour ton aide permanente et pour ton sourire au quotidien, j'écouterai toujours tes conseils avisés.

Merci à Emilie Wenisch pour son aide plus que précieuse sur les données neuro-psychologiques des patients PKU, et de m'avoir tant appris sur la neuropsychologie. Je te souhaite beaucoup de bonheur sur le plan personnel mais un peu gâché par le fait que je vais continuer à t'embêter pour le second article !

Merci à tous les médecins, personnels soignants et secrétaires du service de neurologie du Pr PELLETIER qui m'ont donné envie de poursuivre ma formation en tant que chef de clinique au sein de ce service et participent à la bonne ambiance de travail dans le service.

Un remerciement tout particulier à l'équipe de l'unité 3 de rendre le travail agréable et plaisant au quotidien et qui va devoir me supporter pendant 2 longues années. Promis Micha, je ferais en sorte de ne pas te demander une IRM cérébrale sous 2 semaines...

Un grand merci également à toutes les équipes des services du Pr ROSSI, du Pr AZULAY, du Pr BARTOLOMEI, du Pr CHABROL, du Pr ATTARIAN et du Pr CECCALDI pour tous ces superbes mois passés avec eux.

Merci à tous mes co-internes de neurologie et d'autres spécialités, et parfois désormais chefs, rencontrés tout au long de ces années, pour tout ce que vous m'avez apporté, à Stan pour son aura de futur universitaire, Boris pour son goût pour le mojito et ses cours de cognition sociale, Sylvain pour sa rigueur et son humour décapant, Elsa pour sa gentillesse et sa

capacité à diriger, Manon pour sa capacité de travail, Julie pour son énergie épuisante et son travail de référent des internes, Pierre pour son côté pirate, Etienne, Noëlle et Sarah pour leur bonne humeur.

Je tiens à remercier tout particulièrement certains de mes co-internes qui m'ont servi d'exemple et tant apporté au cours de ces années, Agnès pour son travail discret mais toujours exemplaire, Lauréline pour son savoir en neurologie et sa capacité de gestion de stress tout en verbalisation (Ohlala), Stéphan pour avoir égayé ces années d'internat par son syndrome frontal tout en étant capable de rester concentré face à des jets de boulette de papier par nos chefs (on se vengera) et qui sera mon référent en mouvements anormaux, Ludivine pour avoir toujours hésité lors des choix de stage et qui va devoir se racheter en réalisant tous les EMG que je lui demanderai, Charline pour sa capacité à gérer la salle et à broyer les externes, et Sofiène, grand professeur chirurgien, pour son ambition et sa capacité de prise de décision, qui était arrivé sur la pointe des pieds à l'Hôpital Henri Gastaut et qui met désormais tout le monde à genoux avec son crossfit.

Merci à Manu et Maureen pour leur amitié et leur présence, pour avoir un futur grand professeur de rhumatologie dans mes contacts et à qui je souhaite le meilleur.

Un grand merci à tous les autres internes de neurologie que je connais moins bien que je ne le devrais et voudrais, Tanguy, Alexandra, Sophie, Marie, Clémentine, Anaé, Léa, Bérengère, Alexandre, Vincent, Florent, Frédéric, Marine, Valentin et Tatiana.

Je souhaite remercier également tous les membres de l'internat de la Timone et du SAIHM pour ces années passées à leurs côtés, Magali toujours fidèle au poste et pilier du SAIHM, Olivier, Justin, Ahmed, Florian, Edeline, Florence, Anastasia, Davide, Thibaut, Mathilde et tous les autres.

Merci également à Manon, Julie et Jako pour leur amitié depuis notre arrivée commune dans les internats de Marseille.

Je souhaite remercier mes parents et ma sœur, sans qui je n'en serai pas là, qui m'ont supporté depuis toujours avec mon esprit scientifique et de souhait de la précision et encore plus au cours de ces longues années de médecine. Je remercie tellement mes grands-parents qui je l'espère sont fiers de moi.

Grâce au destin, à mon internat de neurologie, nous nous sommes rencontrés. Je ne saurais jamais assez te remercier, mon amour, pour me soutenir tous les jours, pour être ma bulle d'évasion en revenant du travail, pour avoir donné un sens à ma vie, pour avoir fait de ma vie un rêve, et qui me permet de me sentir sûr que le plus beau reste à venir.

Je t'aime.

## SOMMAIRE

Introduction.....	p2
La Phénylcétonurie	
Définition.....	p4
Diagnostic.....	p4
Physiopathologie.....	p5
Evolution clinique naturelle sans traitement.....	p6
Les principes du traitement.....	p6
Les objectifs du traitement dans l'enfance.....	p7
Quel traitement à l'âge adulte ? .....	p8
Imagerie cérébrale.....	p9
Introduction de notre travail : .....	p11
Article soumis (version anglaise) .....	p13
Article soumis (traduction française).....	p25
Discussion générale.....	p37
Conclusion.....	p45
Bibliographie .....	p46
Annexe : figure 4 décomposée.....	p53
Abréviations.....	p60
Résumé : 4° de couverture	

## **INTRODUCTION**

La phénylcétonurie (PKU) est une maladie héréditaire du métabolisme, qui fut découverte en 1934 par le biochimiste et professeur en médecine A. Folling en analysant les échantillons d'urine de 2 enfants frère et sœur atteints de retard mental inexplicable et présentant une odeur de souris inexplicable (Centerwall and Centerwall 1961). En rajoutant du chlorure de fer à 10% aux urines, une coloration verte se créait, révélant la présence d'une substance adrénalinée. Après de multiples cristallisations, il obtint de l'acide phénylpyruvique. En rajoutant de la phénylalanine au régime de patients et de sujets sains, il augmentait la concentration des urines en acide phénylpyruvique. Le Dr Folling put ainsi conclure à un trouble du métabolisme de l'acide aminé phénylalanine (Phe). Il nomma cette maladie « imbecilitas phenylpyruvica ».

Par la suite, M. L. Penrose valida ces résultats sur des échantillons d'autres patients et précisa la voie métabolique de la phénylalanine qui a, dans la maladie, un taux diminué d'oxydation (Penrose and Quastel 1937). M. Penrose avait également démontré le mode de transmission autosomique récessive de la phénylcétonurie, en étudiant, dans une famille avec plusieurs mariages consanguins, 1 cas de phénylcétonurie avéré par la présence d'acide phénylpyruvique dans les urines associé à de nombreux cas familiaux de retard mental et de troubles psychiatriques (Penrose 1935).

Le Dr Bickel proposa un régime pauvre en phénylalanine (Phe) dont il démontra l'efficacité chez une enfant de 2 ans. Elle progressa en quelques mois sur le plan psychomoteur avec une normalisation concomitante des taux de phénylalanine plasmatique et d'acide pyruvique urinaire. En revanche, elle régressait en quelques jours lors de la prise orale de phénylalanine puis récupérait en quelques semaines à la reprise d'un régime strict (Bickel et al. 1953). Il créa ce régime qui permettait d'améliorer le développement psychomoteur des malades et ce d'autant plus qu'il était instauré précocement (Blainey and Gulliford 1956; Woolf et al. 1958).

Mais les tests de diagnostics de la phénylcétonurie étaient laborieux et chers. Le Dr Guthrie, initialement chercheur dans le domaine du cancer, fut sensibilisé à la prévention des troubles du développement et du retard mental chez les enfants par le fait qu'un de ses fils souffrait de retard mental (Guthrie 1992). Suite à une conférence sur les causes métaboliques de retard mental et entre autres la phénylcétonurie, le Dr Guthrie mit en place une méthode de quantification simple des taux de phénylalanine par l'utilisation de papiers filtres avec des disques imprégnés de sang (Guthrie and Susi 1963). Le disque imbibé est ensuite déposé dans un milieu de culture composé de gélose d'agar et contenant une souche bactérienne dont la

croissance est bloquée par la présence d'un inhibiteur. Lors de la présence d'un métabolite tel que la phénylalanine, celui-ci entre en compétition avec l'inhibiteur ce qui permet la croissance bactérienne. La zone de croissance autour du disque est proportionnelle à la quantité de phénylalanine présente dans le sang séché ce qui permet sa quantification. Cette méthode d'inhibition bactérienne a permis de réaliser un test de dépistage néonatal simple avec une parfaite sensibilité et une bonne spécificité. Le Bureau des Enfants américain ayant d'importantes ressources à cette époque sans doute grâce à l'influence du président John F. Kennedy, dont une sœur souffrait de retard mental, des fonds furent alloués à la création d'un dépistage néonatal. Les états américains légiférèrent successivement pour le rendre obligatoire, ainsi que le Royaume-Uni.

En France, le dépistage néonatal a été organisé à partir de 1972, ce qui a permis le dépistage de 1573 patients jusqu'en 2006 soit une fréquence moyenne de 1/17 292 naissances (HAS 2010). Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie a ainsi une sensibilité estimée à 99,3% en France (Abadie et al. 2001).



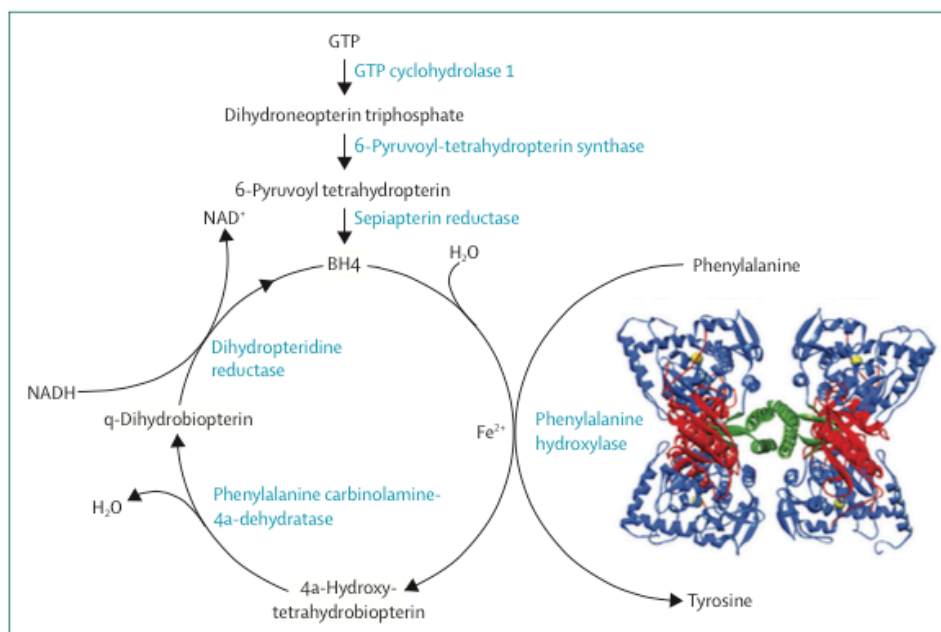
## LA PHENYLACETONURIE

### Définition

La phénylcétonurie (PKU) est liée à un défaut de métabolisation de la phénylalanine (Phe) par mutation du gène *PHA* codant pour la phénylalanine hydroxylase. Cette enzyme permet la transformation hépatique de la Phe en tyrosine (Tyr) en présence de son cofacteur la tétrahydrobioptérine BH4 (fig. A).

En fonction de l'activité résiduelle de la Phénylalanine hydroxylase, la phénylalanine va être plus ou moins métabolisée en tyrosine. On catégorise en fonction du taux plasmatique néonatal maximal de Phe les sujets atteints d'hyperphénylalaninémie en :

- hyperphénylalaninémie transitoire ou légère (taux plasmatique < 600  $\mu\text{mol/L}$ )
- phénylcétonurie atypique ou hyperphénylalaninémie modérée (taux plasmatique entre 600 et 1200  $\mu\text{mol/L}$ )
- phénylcétonurie classique ou hyperphénylalaninémie sévère (taux plasmatique > 1200  $\mu\text{mol/L}$ )



**Figure A :** cycle des bioptérines. BH4 = tétrahydrobioptérines, GTP = guanosine triphosphate (van Spronsen et al. 2017).

### Diagnostic

Le diagnostic repose en France sur le dépistage néonatal systématique à J2-J3 de vie, par dosage du taux plasmatique de Phe sur carton buvard. Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de Phe est entre 180 et 360  $\mu\text{mol/l}$ . La prise en charge est immédiate et dépend du taux

de Phe. Le bilan sera complété par un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés plasmatiques pour éliminer d'autres causes d'hyperphénylalaninémie, et une analyse génétique. Par ailleurs, il est nécessaire de réaliser un dosage plasmatique et urinaire des ptérides afin d'éliminer une hyperphénylalaninémie par déficit en BH4. Certaines mutations de la PHA sont sensibles au BH4 et une supplémentation permet de potentialiser l'activité de la PHA et ainsi améliorer la tolérance en Phe des patients. On complètera donc les explorations par un test au BH4.

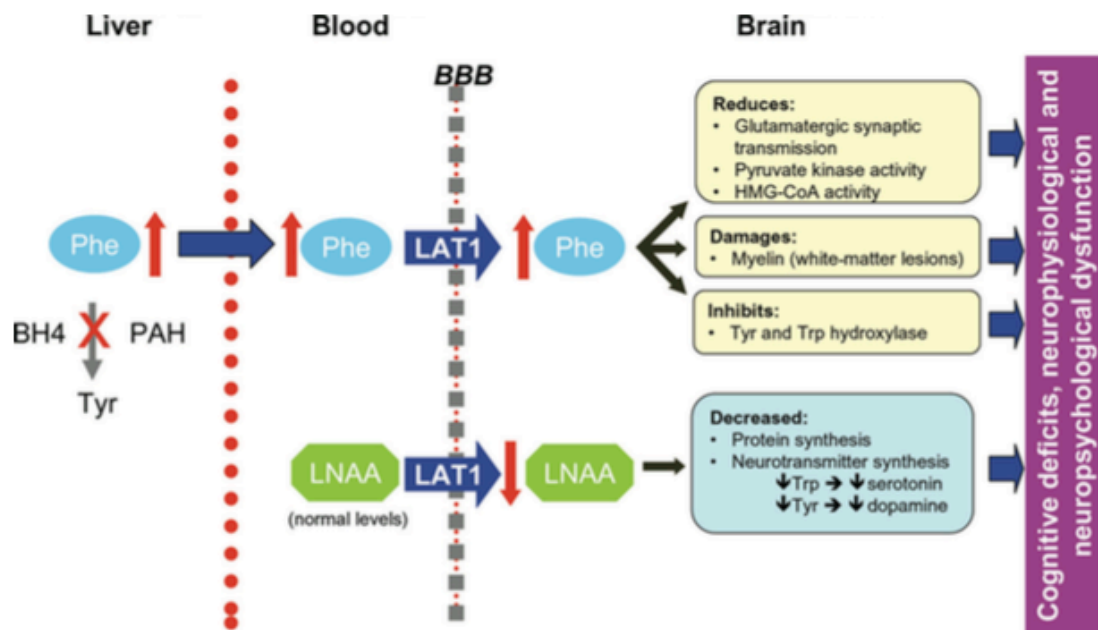
### Physiopathologie

Les études anatomopathologiques ont été réalisées chez des malades n'ayant pas été dépistés en néonatal, ce qui permettait de connaître l'histoire naturelle de la maladie d'un point de vue histologique. Elles ont notamment mis en évidence un retard de myélinisation, une gliose, une perte de densité synaptique... (Corsellis 1953; Bauman and Kemper 1982).

Il a également été recherché un lien entre les mutations génétiques et le phénotype clinique afin d'optimiser la prise en charge individuelle ce qui est le cas d'une majorité de mutations mais Kayaalp et coll. mettent également en avant un certain nombre de dissociations ne permettant pas une telle prise en charge (Kayaalp et al. 1997).

Par la suite, des études fondamentales ont été réalisées grâce à différents modèles murins, tout d'abord PAH<sup>hph-5</sup> (McDonald et al. 1990) puis Pah<sup>enu2</sup> et Pah<sup>enu3</sup> (Shedlovsky et al. 1993) pour une meilleure correspondance à la maladie chez l'Homme. Ces études ont confirmé la diminution de concentration intracérébrale des acides aminés neutres du fait de la compétitivité et de la saturation par l'hyperphénylalaninémie du transporteur commun des acides aminés de type L *LATI*. Le déficit intra-cellulaire en tyrosine et tryptophane a pour conséquence une diminution de synthèse de neurotransmetteurs : dopamine, norépinéphrine, sérotonine (Puglisi-Allegra et al. 2000; Smith and Kang 2000; Pascucci et al. 2002; Joseph and Dyer 2003). Il existe également une modification de la régulation glutamatergique par une action pré et post-synaptique pouvant modifier la synaptogenèse et les transmissions synaptiques (Glushakov et al. 2003, 2005; Martynyuk et al. 2010). Il a également été montré une diminution de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutarate Coenzyme A réductase (HMGR) au niveau des oligodendrocytes du télencéphale par un effet inhibiteur non compétitif de l'hyperphénylalaninémie, pouvant expliquer les troubles de la myélinisation (Shefer et al. 2000). L'ensemble de ces mécanismes est résumé dans la Figure B.

Sont également suspectés une réduction de l'activité de la pyruvate kinase, altérant ainsi le complexe V de la chaîne respiratoire (Hörster et al. 2006), mais aussi une augmentation du stress oxydatif, un trouble de la régulation du monoxyde d'azote NO, une carence en vitamine D, une hausse de la résorption osseuse, et un trouble du métabolisme des stérols (Okano and Nagasaka 2013).



**Figure B** : Conséquences physiologiques de l'hyperphénylalaninémie (Feillet et al. 2010). Phe : phénylalanine ; Tyr : Tyrosine ; BH4 : tétrahydrobioptérine ; BBB : barrière hémato-encéphalique ; LAT1 : transporteur des acides aminés de type 1 ; HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme A ; Trp : Tryptophane.

### Evolution clinique naturelle sans traitement

Sans régime, ce défaut de catabolisme induit une majoration de la concentration en phénylalanine responsable d'une hypomyélinisation et d'un trouble du développement cortical (Huttenlocher 2000). Les enfants non traités présentent des troubles plus ou moins sévères : retard de langage, retard mental, épilepsie, troubles psychiatriques, syndrome pyramidal...

### Les principes du traitement

Les bases du traitement reposent sur un régime alimentaire strict, de façon à maintenir les taux sanguins de Phe dans des limites non toxiques, tout en assurant une croissance et un

développement normal. Les apports exogènes de Phénylalanine sont donc limités au strict nécessaire, excluant donc viandes, produits laitiers, œufs, légumineuses, oléagineux et certains féculents et produits céréaliers et nécessitant la pesée des légumes et fruits. Le régime pauvre en phénylalanine est associé à des suppléments contenant les autres acides aminés essentiels, et en vitamines, minéraux et oligoéléments. Le régime devra être débuté le plus précocement possible, pour éviter les séquelles neurologiques définitives, et adapté au taux de Phe qui est alors surveillé de façon rapprochée. L'évolution du régime et son élargissement sont très débattus et variables en fonction des pays et écoles (Blau et al. 2010).

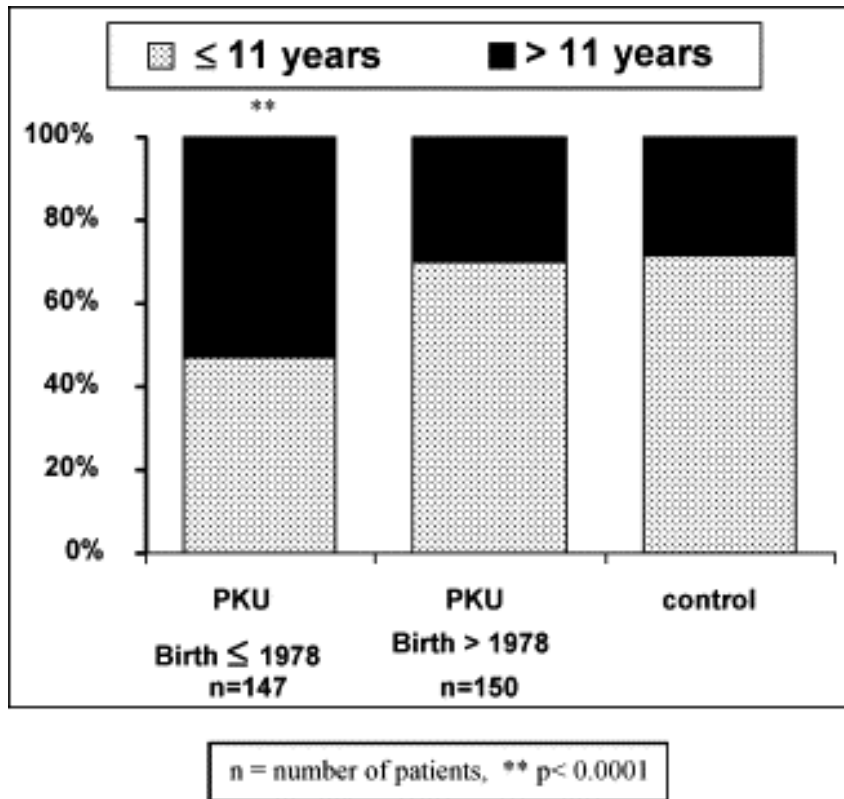
### Les objectifs du traitement dans l'enfance

La question de la gestion du régime a toujours prêté à discussion et les recommandations ont souvent évolué. La question est primordiale pour s'assurer d'un développement cérébral normal au cours de l'enfance et de l'adolescence et dans un second temps de l'absence de symptômes de l'hyperphénylalaninémie à l'âge adulte. Par ailleurs, les patients dépistés et traités précocement par régime ayant au maximum 54 ans, il n'existe pas d'information sur le devenir au long terme des patients en fonction de la gestion du régime.

Aux Etats-Unis, chaque clinique avait sa propre gestion du régime comme le montre l'étude de Schuett et collaborateurs qui date de 1980 (Schuett et al. 1980).

En France, suite au dépistage néonatal, l'étude de Rey et collaborateurs en 1996 (Rey et al. 1996) indique qu'en centre expert, l'objectif des taux de Phe avant 5 ans était compris entre 180 et 420  $\mu\text{mol/L}$  avec une tolérance de régime moins strict jusqu'à 600  $\mu\text{mol/L}$ , puis il était possible d'élargir le régime. S'il n'y avait pas de différence significative sur l'âge d'entrée dans l'enseignement secondaire entre les patients PKU et la population générale (Abadie et al. 2001), la différence était significative entre les enfants ayant relâché leur régime vers 6 ans par rapport à ceux l'ayant maintenu jusqu'à l'âge de 10 ans (fig. C).

Désormais, pendant l'enfance, l'objectif admis du régime est d'atteindre des taux plasmatiques de phénylalanine inférieurs à 300  $\mu\text{mol/L}$  avant l'âge de 10 ans. Après l'âge de 10 ans, les principales étapes de maturation cérébrale étant considérées comme terminées, un relâchement du régime est possible avec une augmentation progressive des taux jusqu'à une phénylalaninémie maximale de 900  $\mu\text{mol/L}$ . A la fin de l'adolescence ou en pratique entre 13 et 15 ans, le régime est encore élargi pour des taux plasmatiques maximums de 1200  $\mu\text{mol/L}$  (HAS 2010).



**Figure C :** Diagramme de répartition des âges d'entrée des enfants dans l'enseignement secondaire chez les patients PKU avant et après la mise en place d'un régime précoce et rapport à des sujets contrôles. (Abadie et al. 2001)

### Quel traitement à l'âge adulte ?

Cet élargissement du régime à l'âge adulte est désormais débattu et il est nécessaire de mieux comprendre les mécanismes de la maladie à l'âge adulte pour répondre à cette question.

De nouvelles recommandations européennes ont été ainsi prises pour harmoniser la prise en charge des patients (van Spronsen et al. 2017). Cependant, si le fait de maintenir un régime jusqu'à l'âge de 12 ans avec une phénylalaninémie maximale de 360  $\mu\text{mol/L}$  est basée sur des preuves scientifiques (recommandations de grade B), en revanche le maintien au-delà de 12 ans d'une phénylalaninémie à un taux inférieur à 600  $\mu\text{mol/L}$  n'est basée que sur un consensus sans preuves établies (recommandation grade D).

Ces recommandations ont été prises suite à la description dans la littérature de nombreux cas de troubles neurologiques ou psychiatriques survenus à l'âge adulte après arrêt ou élargissement du régime (Lou et al. 1985; Pietz et al. 1997; McDonnell et al. 1998; Pietz

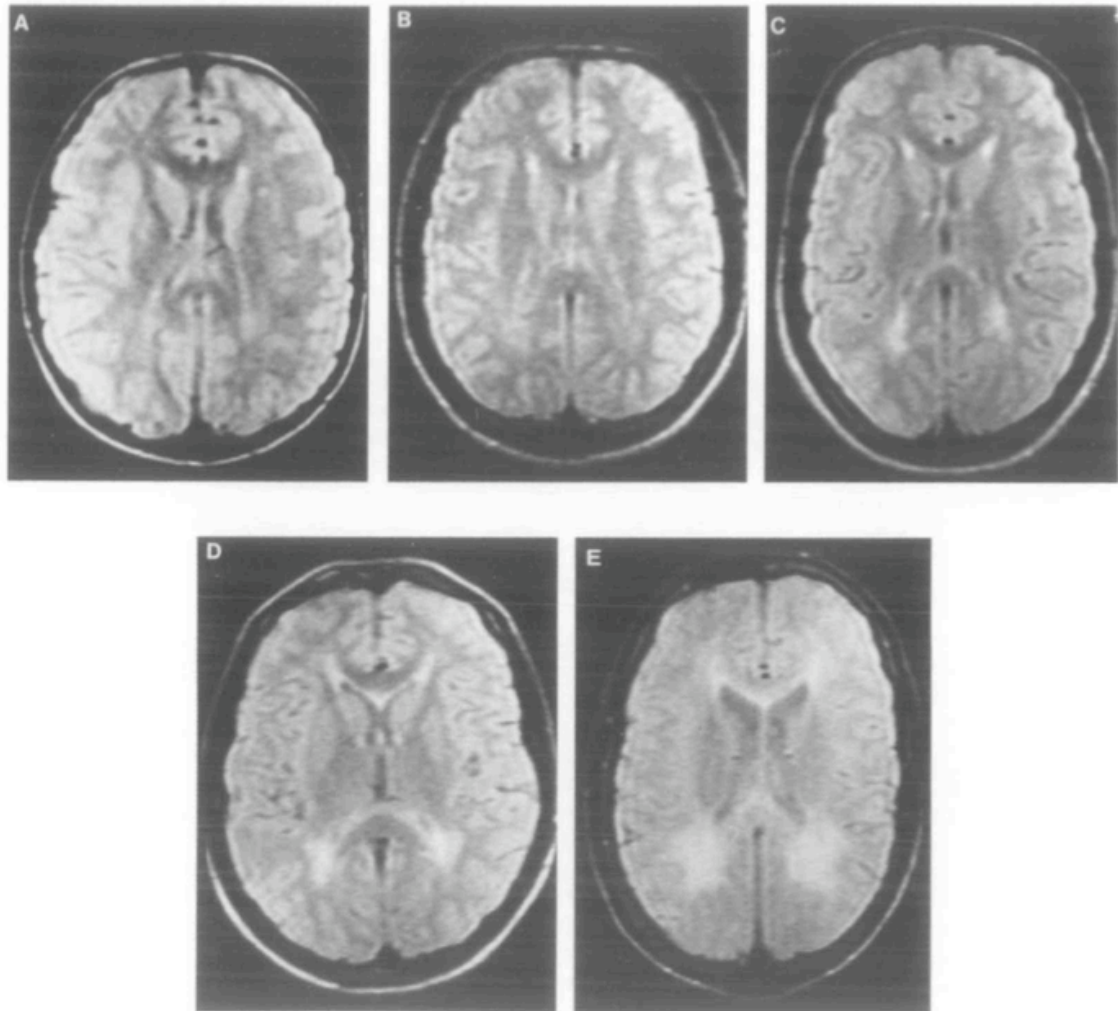
1998; Trefz et al. 2011; Rubin et al. 2013; Daelman et al. 2014), tels que des troubles visuels, des troubles des fonctions exécutives, des syndromes psychiatriques...

Feillet et coll. ont assez récemment mis en avant la discordance entre les différents pays de la gestion du régime à l'âge adulte (Feillet et al. 2010). Si des recommandations sont primordiales pour uniformiser la prise en charge des patients PKU à l'âge adulte, il est également nécessaire que soit réalisée une prise en charge individualisée de ces patients notamment du fait du retentissement psychosocial induit par le traitement.

### Imagerie cérébrale

L'IRM objective dans ces cas de troubles neuropsychiatriques à l'âge adulte des hypersignaux de la substance blanche (SB) à prédominance périventriculaire et sous-corticale en région préfrontale et occipitale, en séquences T2-FLAIR (Fig. D), anomalies qui régressent après reprise d'un régime strict parallèlement aux symptômes (Thompson and Smith I, Kendall BE, Youl BD, Brenton D.; Pearsen et al. 1990; Bick et al. 1991, 1993; Thompson et al. 1993). Cependant, la survenue de troubles neurologiques n'est pas corrélée au taux de Phe. De nombreuses études ont cherché à corréler les anomalies IRM avec la symptomatologie neurologique ou psychiatrique ou encore avec les taux antérieurs de phénylalanine. Les études portaient essentiellement sur les séquences T2/FLAIR et de diffusion DWI (Thompson and Smith I, Kendall BE, Youl BD, Brenton D.; Walter JH1 and Tyfield LA, Holton JB, Johnson C; Pearsen et al. 1990; Bick et al. 1991, 1993; Thompson et al. 1993; Leuzzi et al. 1993, 2007; Cleary et al. 1994, 1995; Pietz et al. 1996; Dezortová et al. 2001; Koch et al. 2002; Brumm et al. 2004; Kono et al. 2005; Vermathen et al. 2007; Ding et al. 2008; Manara et al. 2009; Antenor-Dorsey et al. 2013; Peng et al. 2014; Nardecchia et al. 2015; Mastrangelo et al. 2015), la spectroscopie mono-voxel pour mesurer les taux intracérébraux de Phe (Novotny et al. 1995; Möller et al. 1997, 2003; Pietz et al. 1999; Moats et al. 2000; Leuzzi et al. 2000; Rupp et al. 2001; Weglage et al. 2001; Koch et al. 2002; Brumm et al. 2004; Scarabino et al. 2009; Kreis et al. 2009; Waisbren et al. 2016) ou encore l'IRM fonctionnelle (Christ et al. 2010, 2012; Sundermann et al. 2011; Marchitelli et al. 2016). Cependant, les résultats sont discordants entre les différentes études et ne permettent pas de définir des conduites à suivre à l'âge adulte (Trefz et al. 2011). De plus, on remarque que la population était souvent hétérogène en ce qui concerne la qualité du régime suivi dans l'enfance, le type de maladie, ou encore l'âge des patients, ce qui ne permettait pas de distinguer les conséquences d'un

défait de développement, d'une altération secondaire à l'hyperphénylalaninémie à l'âge adulte.



**Figure D.** Anomalies de signaux par IRM en séquence T2 chez des patients atteints de phénylcétonurie allant du grade A (atteinte la moins sévère) au grade E (atteinte la plus sévère) (Thompson et al. 1993).

## **INTRODUCTION DE NOTRE TRAVAIL :**

Ainsi, si la question posée est celle de l'intérêt éventuel du maintien d'un régime à l'âge adulte chez les sujets atteints de phénylcétonurie, il apparaît nécessaire :

- D'explorer une population homogène au regard du type de maladie, et du régime suivi pendant l'enfance, de façon à s'affranchir des lésions liées à un défaut de maturation cérébrale
- D'exclure des sujets qui seraient porteurs d'une autre affection neurologique pouvant interférer avec la phénylcétonurie
- De déterminer s'il existe des lésions cérébrales définitives qui apparaissent à l'âge adulte par une méthode qui permet de différencier si possible une souffrance myélinique potentiellement réversible, de lésions axonales définitives, par méthode d'imagerie par exemple
- De tenir compte des facteurs confondants qui pourraient apporter un biais à l'étude (carences nutritionnelles, taux de phénylalaninémie le jour de l'examen ...)
- D'effectuer de façon concomitante une étude neuropsychologique pour évaluer le retentissement fonctionnel éventuel
- D'évaluer la qualité de vie des patients, chez qui le maintien ou la réintroduction d'un régime strict, est extrêmement contraignant sur le plan psychologique et social, élément qui doit donc absolument être pris en compte dans la décision finale

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique non invasive et sans risque qui semble intéressante pour objectiver une altération cérébrale sur le plan métabolique. Elle permet de mesurer les concentrations de divers métabolites cérébraux qui donnent des informations sur la souffrance métabolique :

- le N-acétylAspartate (NAA) et le complexe glutamate + glutamine (Glx) sont des marqueurs de la viabilité neuronale et des échanges neuroastrocytaires,
- la choline (Cho) et le myo-inositol (m-Ins) sont des marqueurs de la myéline et des cellules gliales,
- la créatine + phosphocréatine (tCr) sont des marqueurs du métabolisme énergétique cérébral et de la densité cellulaire (Rae 2014).

Comme cela a été montré dans la sclérose en plaques par Donadieu et collaborateurs (Donadieu et al. 2016), il est possible, grâce à la SRM 3D cérébrale, d'obtenir des cartes



normalisées pour chaque métabolite (Lecocq et al. 2015), établissant la topographie cérébrale des troubles métaboliques en analyse par voxel. Ceci permet de s'affranchir des limites induites par la topographie ciblée des précédentes études en SRM.

Ainsi, le travail présenté ici, qui constitue une première étape de ce projet, a eu pour objectif la réalisation d'une spectroscopie 3D cérébrale par résonance magnétique, chez des sujets adultes atteints de phénylcétonurie classique, ayant bien suivi le régime pendant l'enfance. Les résultats de cet examen ont ensuite été corrélés à différents index de contrôle biologique, actuels et de l'enfance.

## **ARTICLE SOUMIS (version anglaise)**

### **Summary**

*Introduction:* Previous studies highlight the need for phenylketonuria (PKU) patients to keep a diet during adulthood but effect of diet discontinuation (DD) on brain metabolism is not fully understood yet. We propose to use 3D-proton magnetic resonance spectroscopy (3D-<sup>1</sup>H MRSI) to evaluate the extent of cerebral metabolic abnormalities in adult classical PKU patients who had a well followed hypoprotidic diet during childhood.

*Methods:* 12 patients were included in this study. All underwent a 3T magnetic resonance imaging (MRI) exploration with single voxel spectroscopy (SVS) and 3D-<sup>1</sup>H MRSI to determine local cerebral Phe levels and whole brain metabolic mapping of N-acetyl aspartate (NAA), glutamate-glutamine (Glx), total creatine (tCr), choline containing compounds (Cho) and myo-inositol (m-Ins).

*Results:* Significant correlation ( $\rho=0.64$ ,  $p=0.0247$ ) was observed between brain and plasmatic levels of Phe of the study day. Relative to controls, voxel-wise metabolic map analyses (t-test  $p<0.001$ , FDR corrected) showed that patients had significant: (i) Increases of Cho, NAA and tCr in the right parieto-temporal areas and the right cerebellum; (ii) Decreases of m-Ins, Glx and tCr in the left cerebellum, temporal and parietal left areas and the frontal right areas, both significantly correlated to indexes of Phe control before DD ( $p<0.05$ ). The abnormal increases of NAA and tCr levels were correlated to Phe control indexes recorded after DD ( $p<0.05$ ).

*Conclusion:* In vivo brain MRS provides evidences that the profiles and spatial patterns of cerebral metabolism of adult PKU patients are affected by how the Phe levels are controlled before and after DD.

## Introduction

Phenylketonuria (PKU) (PKU, OMIM 261600), is an inborn metabolic disorder, caused by an autosomal recessive mutation of *PAH* encoding for Phenylalanine hydroxylase enzyme (EC 1.14.16.1) that results of a partial or complete inability to convert phenylalanine (Phe) in tyrosine (Tyr), leading to disorder of myelination and altered cortical development. An hypoprotidic diet, poor in Phe, started in the first weeks of life allows however normal cognitive development in childhood. Although diet recommendations during childhood are very stringent, national recommendations are slightly different in term of discontinuation for each country during adulthood, due to quality of life and cost issues of the diet (van Spronsen et al. 2017).

Hyperphenylalaninemia seems to affect neurons and myelin by different mechanisms: lack of monoamine neurotransmitter synthesis, protein and cholesterol synthesis deficiency, glutamatergic synaptic transmission and energetic metabolism disorders (Martynyuk et al. 2010), increased oxidative stress, and impaired nitric oxide production and disorders of oxysterol metabolism (Okano and Nagasaka 2013). During adulthood and Despite having completed brain maturation, cases of neurological or psychiatric disorders occurring after diet discontinuation have been described, associated with T2/FLAIR Magnetic Resonance Imaging (MRI) hypersignal of white matter (WM) (Cleary et al. 1994), regressing after resumption of the diet. However, despite recent recommendations proposing a maximal plasmatic level of Phe of 600  $\mu\text{mol/L}$  after 12 years (Van Spronsen et al. 2017), there is no evidence that higher rates would produce definitive neuronal injury.

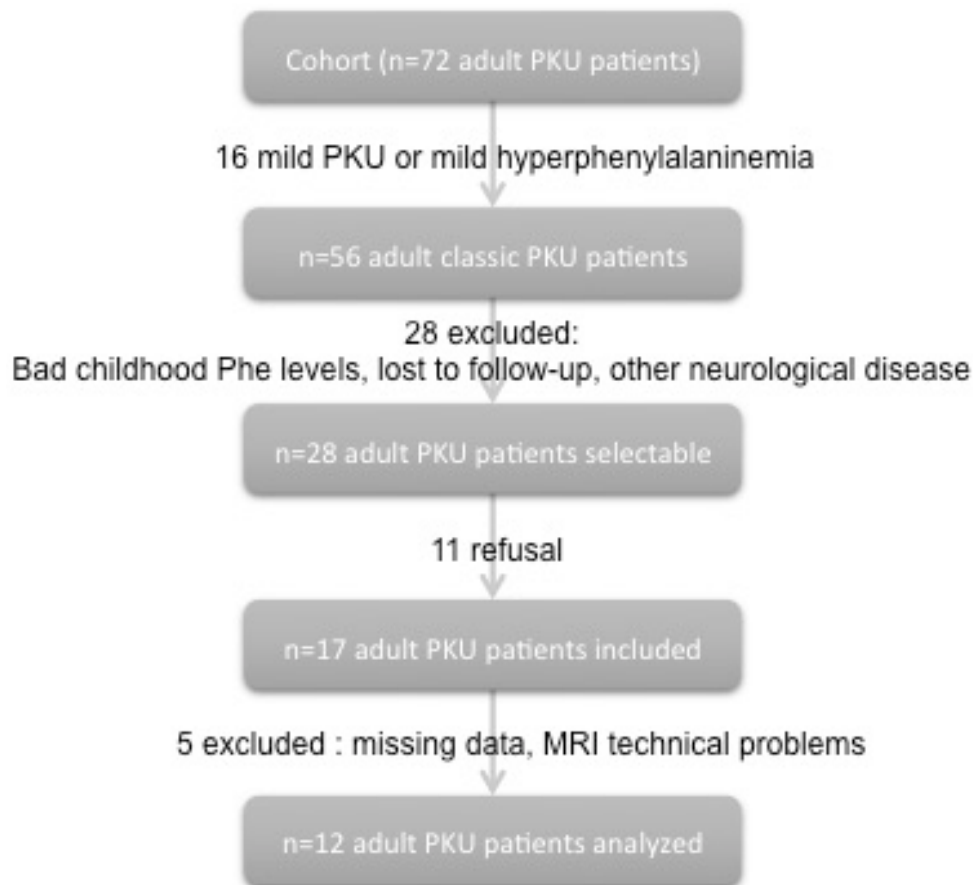
Several studies have correlated neurological or psychiatric symptomatology in adulthood with Phe plasmatic levels, morphological brain MRI changes (T2, FLAIR, Diffusion Weighted imaging sequences) (Bick et al. 1991; Cleary et al. 1994; Mastrangelo et al. 2015), functional brain reorganization using functional MRI (Christ et al. 2012), and brain metabolism using single-voxel spectroscopy (Kreis et al. 2009) with conflicting results. These divergent findings could be, at least partially, explained by the inclusion of mild or late PKU diagnoses and to the heterogeneity in the age and metabolic control of the populations studied (Bick et al. 1991; Cleary et al. 1994; Leuzzi et al. 2000; Kreis et al. 2009; Christ et al. 2012; Mastrangelo et al. 2015). Thus, focusing on a more homogenous patient's population should allow a better distinction between the consequences of an insufficient diet in childhood and an effect due to hyperphenylalaninemia in adulthood.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) provides measurement of several metabolic parameters, including N-acetyl-aspartate (NAA), marker of neuronal viability, glutamate-glutamine complex (Glx), marker of neuro-astrocytic exchanges, choline containing compounds (Cho) and myo-inositol (m-Ins), reflecting membrane integrity and glial cells activity and creatine/phosphocreatine (tCr), markers of brain energetics and cellular density (Rae 2014).

Cerebral 3D-magnetic resonance spectroscopy (3D-<sup>1</sup>H-MRSI) is a developing technique that allows to map metabolism over the entire brain, then providing topography of the pathological processes affecting widespread areas of white matter and grey matter (Lecocq et al. 2015; Donadieu et al. 2016). It is therefore a well-suited approach to measure the metabolic impact of diet continuation/discontinuation in PKU. The present study focused on adult patients with classic PKU who had followed a strict and well controlled diet during childhood. Using 3D-<sup>1</sup>H-MRSI, we assessed the impact of the history of control of Phe levels before and after diet enlargement or discontinuation on current brain metabolic parameters recorded at adulthood.

## **Material and Methods**

*Patients:* To construct an homogeneous group, we selected patients among the cohort of 72 adult PKU patients followed at the local University Hospital according to the following criteria: (i) adult over 18 years old, (ii) classical form of PKU diagnosed during neonatal screening (that is to say a neonatal plasmatic Phe level above 1200 µmol/L), (iii) patient with a well-monitored strict diet during childhood (ie Guthrie test with plasma Phe less than 600 µmol/L between 0 and 10 years of age (0-10y), and less than 900 µmol/L from 10 years of age to the age of diet discontinuation (10y-DD) (Rey et al. 1996), (iv) patient who gave his consent to participate to the study. Exclusion criteria consisted in pregnancy, people under guardianship, patients treated by tetrahydrobiopterin, and patients suffering for neurological disorders not directly related to PKU. All patients and controls were submitted to a full clinical examination by the same practitioner. Among the whole cohort, twelve PKU patients fulfilled the criteria (see flow chart, fig 1), 7 women/5 men, right-handed, average age of 24 years (18-32). Three of them were smokers (25%) and eight were under amino acid supplementation. Eight patients were complaining of daily asthenia, seven for sleep disorders, irritability or mood changes, and six had headaches. Three patients had brisk tendon reflexes, one abolished tendon reflexes and eight had intentional tremor of upper limb.



**Figure 1:** Flow chart of population included in our study.

From initial cohort of 72 patients, only 12 patients were enrolled, after exclusion of 16 atypical PKU and moderate hyperphenylalaninemia, 28 classic PKU with too elevated level of plasmatic Phe, other neurologic disorders or lost to follow-up, 11 refusal to participate, and 5 with missing data or MRI technical problems.

Fourteen age and gender matched healthy volunteers (7 women/7 men, average age= 26 years) were included in the protocol as controls for the MR exploration. The protocol was approved by the local ethics committee and all participants provided a written consent.

*Biology:* The plasmatic levels of Phe was measured at the study day on a Guthrie test. The level of metabolic control was evaluated by set of indexes according to Hood et al. 2014 and calculated for different ages based on the diet endpoints: mean Phe level, Phe levels Standard deviation (SD), Index of Dietary Control (IDC) (mean of yearly median of Phe levels), the

slope from a regression function (SLOPE) and its standard error of Estimator (SEE), and finally the percentage of spikes.

*MR Imaging:* The MR exploration was performed on a 3T Magnetom Verio System (Siemens SAS, Erlangen, Germany) using a standard 32-channel receiver head coil.

The imaging protocol included 3D-MPRAGE  $T_1$ -weighted acquisition (TE=2.98ms/TR=2300ms/TI=900ms,  $\alpha=9^\circ$ , 160 volumes, isotropic voxel (1mm)<sup>3</sup>), and sagittal 3D-FLAIR sequence (TE=395ms/TR=5000ms/TI=1800ms, 160 volumes, isotropic voxel (1mm)<sup>3</sup>).

*Single voxel spectroscopy:* Proton single-voxel spectroscopy (SVS) was performed using a region of interest (ROI) located in the parietal white matter using PRESS (TR/TE=2000/30msec, 128 averages, voxel size=15x30x15mm, TA=4:24 min). A second acquisition was performed without water saturation. Area under the peak of phenylalanine (7.34 ppm) was normalized by the non-saturated water signal (Kreis et al. 2009).

*Magnetic resonance spectroscopy imaging:* Whole brain 3D-<sup>1</sup>H MRSI was obtained according to an optimized protocol consisting in the acquisition of two axial fast volumic echo planar spectroscopic imaging (TI=198ms, TE/TR=20/1710 msec, flip angle=73°, k-space points 50\*50\*18, real voxel size=5.6\*5.6\*10mm, final voxel size =10\*10\*10mm, FOV=280\*180\*180 mm<sup>3</sup>, acquisition time=15:48 min) with 2 different orientations (AC-PC and AC-PC+15°) (Lecocq et al. 2015). After reconstruction of the metabolic maps obtained in each orientation using the MIDAS software, a recombination procedure allowed to obtain high quality metabolite maps of each metabolite (NAA, Glx, Cho, m-Ins, tCr) from vertex to cerebellum using the SPM12 software (Wellcome Trust Center for Neuroimaging at University College, London) (Donadieu et al. 2016).

*Statistical analyses:* After spatial normalization, metabolic concentrations maps were compared between patients and controls using voxelwise ANOVA (SPM12, P<0.001, FDR-corrected P<0.05 at the cluster level with age and sex as confounding covariates) for each metabolite as independent tests: NAA, Glx, Cho, m-Ins, tCr. From the clusters of metabolite abnormalities obtained, concentrations of each metabolite in these clusters have been obtained using SPM12 and then the Z-score was calculated for each patient and each metabolite. To determine the potential relationship between metabolite abnormalities and metabolic control indexes, a non-parametric Spearman's correlation with metabolic control index was performed.

## **Results**

### *PKU MRI profiles at date of MR exploration:*

Ten of the 12 patients showed FLAIR hypersignal of white matter in the posterior areas.

### *PKU Plasmatic and brain Phe levels at date of MR exploration:*

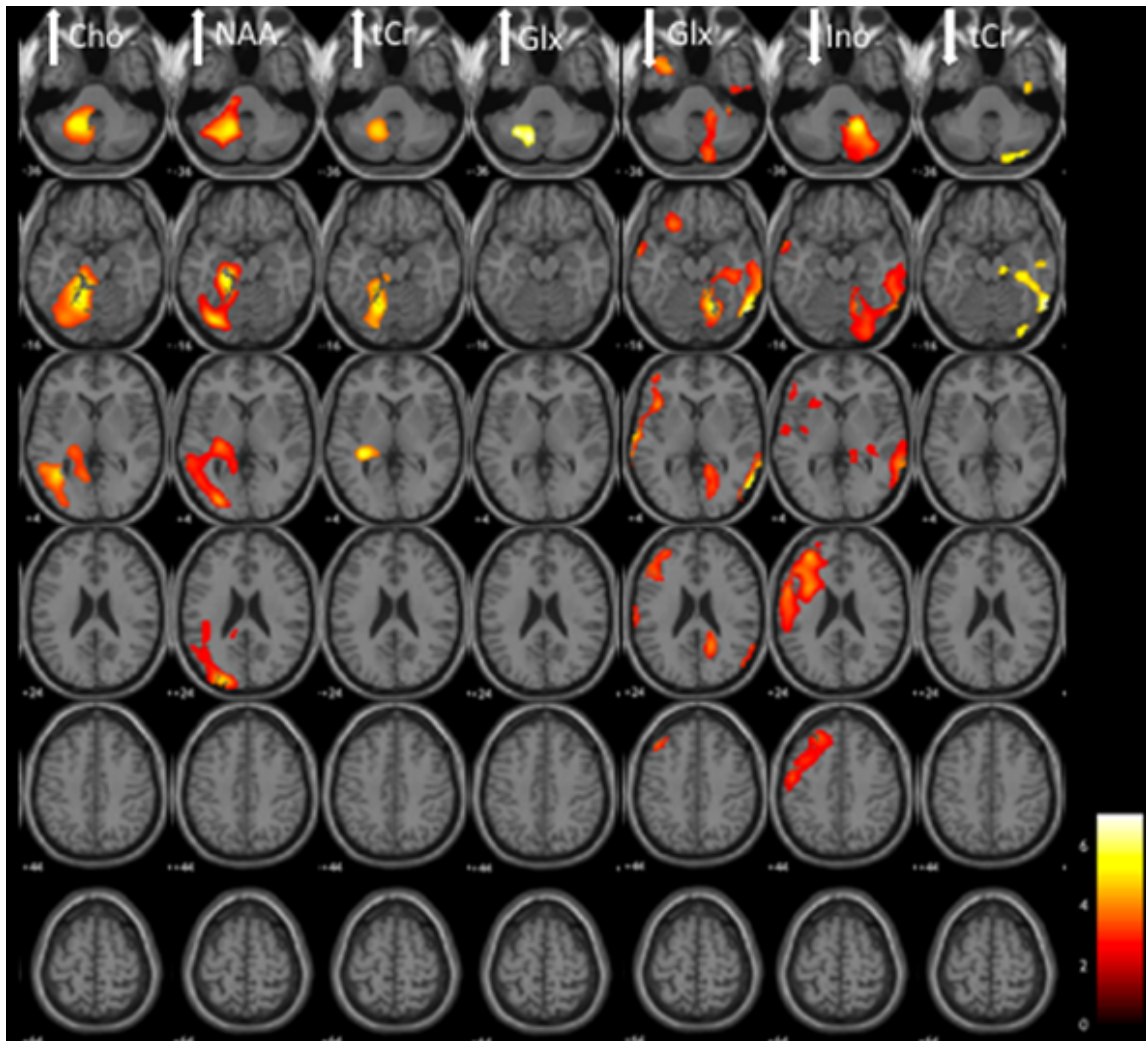
Brain Phe level assessed by SVS were significantly correlated with plasmatic Phe levels at the date of MR exploration (Spearman  $r = 0.64$ ,  $p=0.025$ ) but no correlation was found with other indexes of Phe control before and after DD and with the other brain metabolite levels at date of MR exploration.

### *PKU MRSI profiles at date of MR exploration:*

Relative to controls, voxel-wise metabolic map analyses showed significant increases (t-test  $p<0,001$ , FDR corrected) of Cho, NAA and tCr in the right parieto-temporal areas and the right cerebellum.

In addition, PKU patients showed significant decreases (t-test  $p<0,001$ , FDR corrected) of m-Ins, Glx and tCr in the left cerebellum, the left temporal and parietal areas for both and the

right frontal areas for m-Ins and Glx (fig. 2).

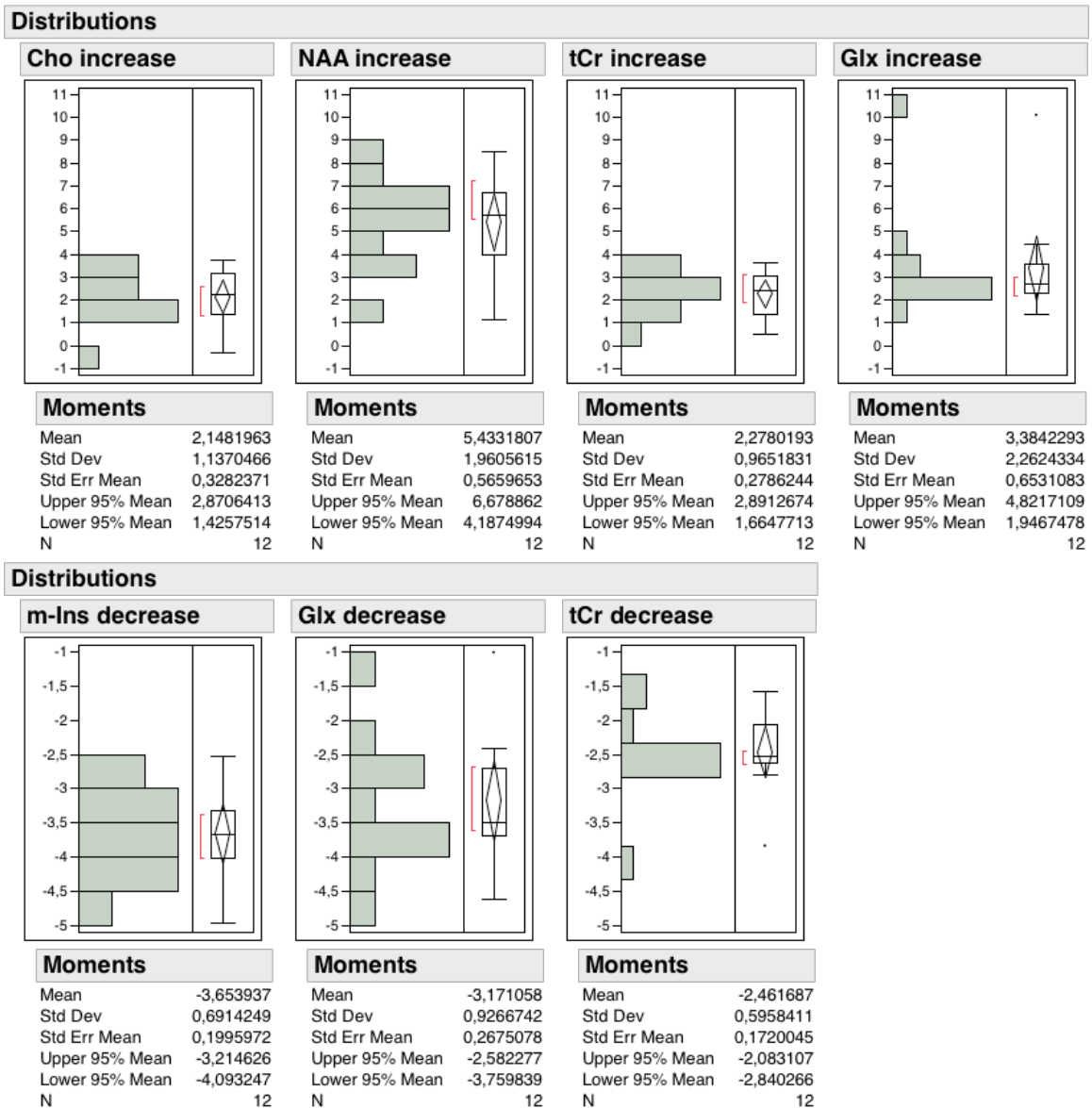


**Figure 2:** Whole brain mapping (3D-<sup>1</sup>H MRSI) highlighting differences between PKU subjects and healthy controls for each metabolites (from left to right): increasing Cho; increasing NAA; increasing tCr; increasing Glx; decreasing Glx, decreasing m-Ins; decreasing tCr.

*Correlations between brain metabolic profiles at date of exploration and Phe control metabolic indexes before and after DD:*

Z-scores values extracted from significant clusters (figure 3) were used to determine the potential correlations between brain metabolic abnormalities and indexes of Phe control.



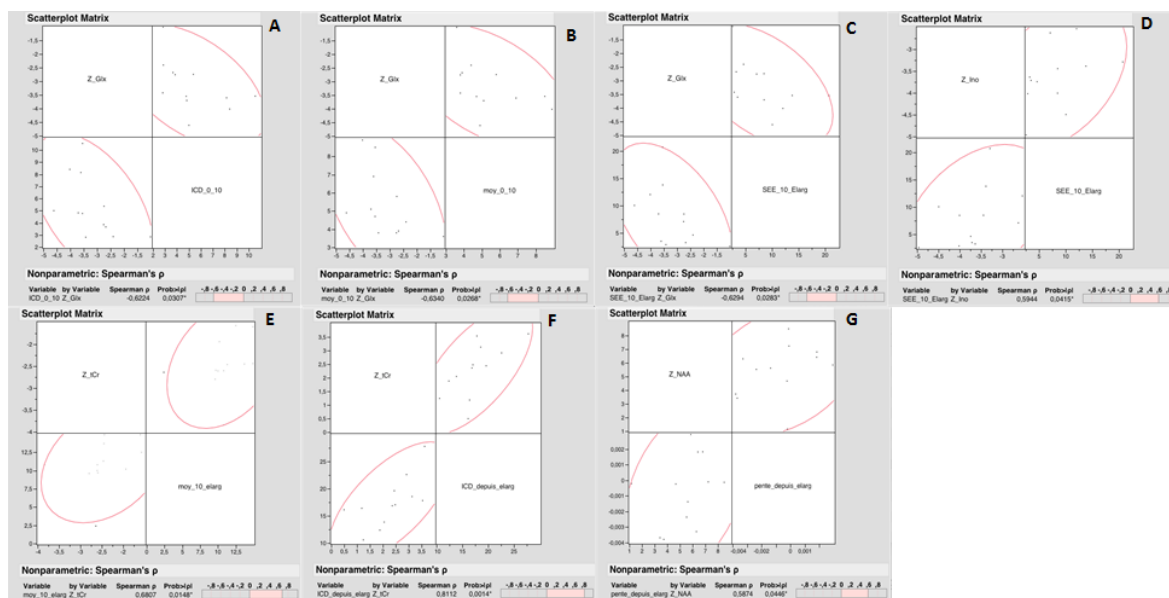


**Figure 3:** distribution of Z-scores of each metabolite of PKU subjects compared to controls in areas of significant differences between PKU and controls (fig. 2). Increase of Cho (average (A)=2,15 ; Standard deviation (SD)=1,14), of NAA (A=5,43 ; SD=1,96), of tCr (A=2,28 ; SD= 0,97) and of Glx (A=3,38 ; SD=2,26) and decrease of m-Ins (A= -3,65 ; SD=0,69), of Glx (A= -3,17 ; SD=0,93) and of tCr (A= -2,46 ; SD=0,60) (fig. 3).

In regards to diet metabolic control indexes before DD, abnormal decreases of Glx observed in clusters within left cerebellum, left temporal and parietal areas and right frontal area were significantly correlated negatively with mean plasmatic Phe 0-10y ( $r=-0.6340$ ;  $p=0.0268$ ),

IDC 0-10y ( $r=-0.6224$ ;  $p=0.0307$ ), and with SEE 10y-DD ( $r=-0.6294$ ;  $p=0.0283$ ) (fig 4). Concurrently within the same regions, decreases in m-Ins were correlated positively with SEE 10y-DD ( $r=0.5944$ ;  $p=0.0415$ ) and decreases in tCr were correlated positively with mean Phe 10y-DD ( $r=0.6807$ ;  $p=0.0148$ ).

In contrast, diet metabolic control indexes after DD were more associated to the abnormal increases in NAA observed in clusters located in the right parieto-temporal areas and the right cerebellum showing correlation with SLOPE since diet discontinuation ( $r=0.5874$ ;  $p=0.0446$ ) and the abnormal increases of tCr within the same regions correlating with IDC since diet discontinuation ( $r=0.8112$ ;  $p=0.0014$ ).



**Figure 4:** Significant Spearman's correlations between Z-scores of metabolites and the different metabolic control index, in areas with significant increase or decrease of the metabolite of PKU patients compared to controls. **A.** Negative correlation of decrease in Glx with IDC 0-10y. **B.** Negative correlation of decrease in Glx with mean Phe 0-10y. **C.** Negative correlation of decrease in Glx with SEE 10y-DD. **D.** Positive correlation of decrease in m-Ins with SEE 10y-DD. **E.** Positive correlation of decrease in tCr with mean Phe 10y-DD. **F.** Positive correlation of increase in NAA with SLOPE since diet discontinuation. **G.** Positive correlation of increase in tCr with IDC since diet discontinuation.

## Discussion

We observed in an homogeneous population of adult PKU patients characterized by a strict diet during childhood and adolescence followed by variable Phe levels after diet

discontinuation, two distinct patterns of brain metabolic abnormalities, on one hand, one pattern of decreased Glx, m-Ins and tCr within the left cerebellum, left temporal, left parietal areas and right frontal areas associated with Phe metabolic control indexes recorded before DD, and on the other hand one metabolic pattern of increased NAA and tCr within the right parieto-temporal areas and the right cerebellum associated with Phe metabolic control indexes recorded after DD.

One limitation of the study is the relatively small sample size but the group was notably homogeneous with respect to the underlying disorder, i.e. only classical PKU showing classical symptoms related to high levels of Phe (Leuzzi et al. 2000), a strict dietary control obtained during childhood, and age (only subjects in young adulthood). It should be pointed out that the diet of these patients was well-controlled during their childhood (Rey et al. 1996), with 9 patients already fulfilling the current European recommendations of 360 (instead of 600)  $\mu\text{mol/L}$  before 12 years but not the recommendations of 600 (instead of 900)  $\mu\text{mol/L}$  after 12 years old (van Spronsen et al. 2017)). In contrast to previous studies aiming to characterizing the variable dietary balances during childhood or the different types of PAH deficiencies including mild PKU or mild hyperphenylalaninemia (Leuzzi et al. 2000; Kreis et al. 2009; Christ et al. 2012; Mastrangelo et al. 2015), the present stringent criteria were used to address the question of the adulthood metabolic impact of DD occurring during adolescence by reducing the potential confounds of a suboptimal diet during childhood. From a radiological point of view, most of the PKU patients (10 out of 12) showed a conventional pattern of FLAIR hyperintensities of the white matter (Cleary et al. 1994; Mastrangelo et al. 2015).

Metabolically, plasmatic and cerebral Phe levels were correlated ( $r=0.64$  ;  $p=0.025$ ) in line with previous studies (Kreis et al. 2009; Waisbren et al. 2016). Nevertheless, none of these parameters was associated with the history of diet control, nor before nor after diet discontinuation in contrast to the metabolic abnormalities observed using whole brain proton MRSI showing increase of the Cho, NAA, and tCr in the right cerebellar hemisphere, and right posterior region, and decrease of m-Ins, Glx and tCr in the left cerebellar and the left temporo-parietal areas and right frontal area.

NAA is a marker of neuron's health but also of mitochondrial disorder and immature glial cells proliferation, Glx of neuron-astrocyte interactions, Cho of increased membrane turnover or cellular proliferation, m-Ins of glial cells, and tCr of cellular density or energetic

metabolism (Rigotti et al. 2007; Rae 2014). Histologic studies, performed on classic PKU without early-diet (Bauman and Kemper 1982), showed increased neuronal density in motor cortex that could explain the increase of NAA and tCr observed in the present study. Studies in rodents have demonstrated an hypomyelination and gliosis in *Pah<sup>emu2</sup>* mice at an equivalent plasmatic Phe level higher than 1200  $\mu\text{mol/L}$ , with an increase of myelinic markers such as myelinic basic protein (MBP), an increase of abnormal isoform of MBP, and a proliferation of non-myelinating oligodendrocytes (Dyer 1999; Shefer et al. 2000; Joseph and Dyer 2003). Thus, the increased Cho found here could be related to proliferation of myelin markers. In addition, decrease of m-Ins could reflect the decrease of mature oligodendrocytes. In support of these analyses, changes are evidenced in WM area. Moreover, injured white matter areas are only those where myelination occurs after the birth. Decrease of Glx could be explained by a drop in dendritic arborization (Bauman and Kemper 1982) and by pre and post-synaptic effects of hyperphenylalaninemia inducing modulation of glutamatergic synaptic transmission (Glushakov et al. 2005).

The topography of the metabolic abnormalities evidenced here, and especially their lateralization, might rise to several questions. A careful check of MRSI data quality was conducted on each subject, limiting the potential technological bias. In the present study, all subjects were right-handed. While no lateralization of abnormalities were identified in pathological studies (Corsellis 1953; Oteruelo 1976; Bauman and Kemper 1982), positron emission tomography scanner using 18-fluorodesoxyglucose (PET-18-FDG -scanner) have also demonstrated asymmetric changes in cortical and basal ganglia areas (Wasserstein et al. 2006; Ficicioglu et al. 2013). Several studies performed on the healthy brain showed asymmetry throughout development (Alkonyi et al. 2011; Levman et al. 2017; Wilkinson et al. 2017; Zhong et al. 2017). Thus, hyperphenylalaninemia and related protein synthesis and myelination impairments may differentially impact the two hemispheres, that might explain metabolic hemispheric differences at the local and the network scales.

Analysis of correlation between cerebral metabolites and diet metabolic control indexes (fig. 4), showed that Glx level increases was correlated with a better average metabolic control between 0-10y and with a small variation of Phe level between 10y-DD. Thus, the decrease in Glx (cerebellum and left posterior region, right frontal region), interpreted as a consequence of neuron-astrocytic interactions disturbances (Glushakov et al. 2005), would be correlated with a poorer metabolic control in childhood, until discontinuation of the diet. Positive correlations of m-Ins and tCr decreases with respectively SEE and mean Phe between 10y-DD

are harder to interpret. This could suggest that a good diet during adolescence may increase m-Ins and tCr levels. Another explanation could be that m-Ins and tCr decreases are attenuated by respectively glial cells proliferation (Dyer 1999) and enhanced cell density (Bauman and Kemper 1982) between 10y-DD. Finally, the positive correlation between increase in NAA/ tCr and respectively SLOPE/IDC since the enlargement of the diet indicates that the abnormalities observed in right cerebellar and posterior areas are associated with poor dietary control in adulthood. Thus, the abnormal increase of NAA and tCr in right cerebellar hemisphere, and right posterior area seems to correlate with bad dietetic control after diet discontinuation, and decreased levels of Glx, M-Ins and tCr, in left cerebellar and temporo-parietal areas and right frontal area, with a poor diet control during the earlier lifespan of patients, namely before diet discontinuation. Finally, no correlation between any brain metabolic levels or indexes of Phe control and plasma or brain levels of Phe was found the day of the study, ruling out a relationship with the recent control of diet.

In line with previous MRI studies in PKU, abnormalities were located in the posterior regions (Bick et al. 1991; Cleary et al. 1994). To what extent this finding could be explained by the relatively young age of patients enrolled in these studies, who may have not reach a full cerebral maturation yet, remains an unsolved issue.

## **Conclusion**

PKU adults showed two different abnormal metabolic brain profiles, one associated with diet control before and the other after diet discontinuation.

These findings may suggest to maintain Phe level control during adulthood too. However, the clinical and functional impact of these metabolic changes remains to be assessed (neuropsychological assessment, functional MRI), and the impact on quality of life of a more binding diet needs also to be considered.

## ARTICLE SOUMIS (traduction française)

### **Introduction**

La phénylcétonurie (PKU) (PKU, OMIM 261600), est une maladie héréditaire du métabolisme causée par une mutation autosomique récessive du gène *PAH* codant pour l'enzyme Phénylalanine hydroxylase (EC 1.14.16.1). Ceci aboutit à un défaut de métabolisation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine (Tyr) qui entraîne un trouble de la myélinisation et du développement cortical. Un régime hypoprotidique, pauvre en Phe, et débuté dans les premières semaines de vie permet cependant un développement cognitif normal dans l'enfance. Alors que les recommandations du régime au cours de l'enfance soient très strictes, les recommandations nationales au cours de la vie adulte sont légèrement différentes sur le plan de l'élargissement entre chaque pays, du fait de l'impact sur la qualité de vie et des conséquences économiques du régime (van Spronsen et al. 2017).

L'hyperphénylalaninémie semble affecter les neurones et la myéline par différents mécanismes : déficit de synthèse de neurotransmetteur monoaminé, défaut de synthèse protéique et du cholestérol, trouble de la transmission synaptique glutamatergique et du métabolisme énergétique (Martynyuk et al. 2010), augmentation du stress oxydatif et altération de la production du monoxyde d'azote et trouble du métabolisme des oxystérols (Okano and Nagasaka 2013). Malgré le fait d'avoir une maturation cérébrale complète, des cas de troubles neurologiques ou psychiatriques survenant à l'âge adulte après l'élargissement du régime ont été décrit, associés à des hypersignaux de la substance blanche (SB) en séquence T2/FLAIR par imagerie par résonance magnétique (IRM) (Cleary et al. 1994), régressant après la reprise du régime. Cependant, bien que des recommandations récentes proposent un maximum des taux plasmatiques de Phe à 600  $\mu\text{mol/L}$  après 12 ans (Van Spronsen et al. 2017), il n'y a pas de preuve que des taux plus élevés puissent produire des lésions neuronales définitives.

Plusieurs études ont corrélié la symptomatologie neurologique ou psychiatrique à l'âge adulte avec les taux plasmatiques de Phe, les modifications IRM (T2, FLAIR, Diffusion Weighted imaging sequences) (Bick et al. 1991; Cleary et al. 1994; Mastrangelo et al. 2015), la réorganisation cérébrale fonctionnelle grâce à l'IRM fonctionnelle (Christ et al. 2012), et le métabolisme cérébral à partir de la spectroscopie mono-voxel (Kreis et al. 2009) avec des résultats contradictoires. Ces résultats divergents pourraient être expliqués, en partie du moins, par l'inclusion de PKU atypiques ou diagnostiqués tardivement, et par l'hétérogénéité

de l'âge et du contrôle métabolique des populations étudiées. Aussi, se concentrer sur une population de patient plus homogène pourrait permettre de mieux distinguer les conséquences d'un régime insuffisant à l'enfance d'une atteinte liée à l'hyperphénylalaninémie à l'âge adulte.

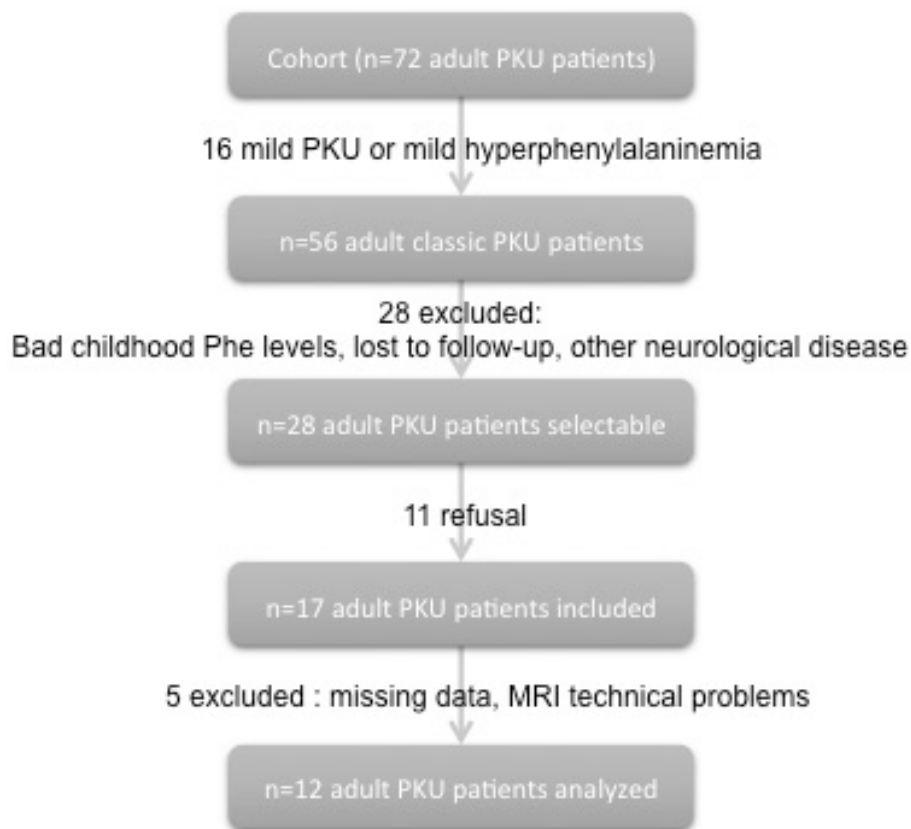
La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de mesurer plusieurs paramètres métaboliques tels que le N-acetyl-aspartate (NAA), marqueur de la viabilité neuronale, le complexe glutamate-glutamine (Glx), marqueur des échanges neuro-astrocytaires, les composants contenant de la choline (Cho) et le myo-inositol (m-Ins), reflétant l'intégrité membranaire et l'activité des cellules gliales et la creatine/phosphocreatine (tCr), marqueur de l'énergie cérébrale et de la densité cellulaire (Rae 2014).

La spectroscopie cérébrale 3D à proton par résonance magnétique (3D-<sup>1</sup>H-SRM) est une technique développée qui permet de cartographier le métabolisme du cerveau entier, permettant de caractériser la topographie des processus pathologiques affectant des zones de substance blanche et grise (Lecocq et al. 2015; Donadieu et al. 2016). C'est donc une approche adaptée pour mesurer l'impact métabolique de la poursuite ou de l'élargissement du régime dans la PKU. Cette étude s'est intéressée à des patients adultes suivis pour une forme classique de PUU et qui avaient bien suivis un régime strict et bien contrôlé au cours de l'enfance. En utilisant la 3D-<sup>1</sup>H-SRM, nous évaluons l'impact de l'ensemble du contrôle des taux de Phe avant et après élargissement ou arrêt du régime sur les paramètres métaboliques cérébraux obtenus à l'âge adulte.

## **Matériel et Méthodes**

*Patients:* Pour obtenir un groupe homogène, nous avons sélectionné des patients au sein de la cohorte de 72 patients PU adultes suivis à l'Hôpital universitaire local, selon les critères suivants : (i) adultes de plus de 18 ans, (ii) forme classique de PKU diagnostiqué par le dépistage néonatal (c'est à dire un taux plasmatique néonatal de Phe supérieur à 1200  $\mu\text{mol/L}$ ), (iii) patient avec un régime strict bien contrôlé au cours de l'enfance (c'est à dire avec des objectifs de taux plasmatiques par Guthrie inférieurs à 600  $\mu\text{mol/L}$  avant l'âge de 10 ans, puis des objectifs de taux inférieurs à 900  $\mu\text{mol/L}$  entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime (Rey et al. 1996), (iv) patient qui donnait son consentement pour participer à l'étude. Les critères d'exclusion comportaient la grossesse, les personnes sous curatelle ou tutelle, les patients traités par tétrahydrobiopterine, et les patients souffrant de troubles neurologiques non liés directement à la PKU. Tous les patients et témoins étaient soumis à un examen clinique complet par le même médecin. Sur l'ensemble de la cohorte, 12 patients

PKU remplissaient les critères (cf figure 1, diagramme de flux), à savoir 7 femmes et 5 hommes, droitiers, avec un âge moyen de 24 ans (18-32). Trois d'entre eux étaient fumeurs (25%) et huit étaient sous supplémentation d'acides aminés. Huit patients signalaient une asthénie quotidienne, sept des troubles du sommeil, une irritabilité ou des modifications de l'humeur, et six des céphalées. Trois patients avaient des réflexes tendineux vifs, un des réflexes abolis et huit des tremblements intentionnels des membres supérieurs. Quatorze sujets sains appariés pour l'âge et le sexe (7 femmes, 7 hommes, âge moyen de 26 ans) étaient inclus dans le protocole comme contrôle de l'exploration par résonance magnétique. Le protocole était approuvé par le comité d'éthique local et tous les participants fournissaient un consentement écrit.



**Figure 1:** Diagramme de flux de la population incluse dans notre étude.

A partir d'une cohorte initiale de 72 patients, seuls 12 patients ont été inclus, après l'exclusion de 16 PKU atypiques et d'hyperphénylalaninémie modérée, de 28 PKU classiques avec un taux trop élevé de Phe plasmatique, une autre pathologie neurologique ou perdus de vue, de 11 patients ayant refusé de participer à l'étude et de 5 patients avec des données manquantes ou de problèmes techniques IRM.



*Biologie* : Le taux plasmatique de Phe était mesuré le jour de l'étude par un test de Guthrie. Le niveau de contrôle métabolique était évalué par un ensemble d'index proposés par Hood et al. 2014 et calculé pour différents âges basés sur les étapes du régime : moyenne des taux de Phé, écarts-types des taux de Phé (SD), index de contrôle diététique (ICD) (moyenne des médianes annuelles des taux de Phé), la pente à partir d'une fonction de régression (slope) avec son erreur standard de l'estimateur (SEE) et finalement le pourcentage de pics.

*Imagerie par résonance magnétique (RM)* : L'exploration par RM était réalisée sur un scanner 3T magnetom Verio system (Siemens SAS, Erlangen, Allemagne) utilisant une antenne céphalique standard 32 canaux. Le protocole d'imagerie incluait une acquisition en séquence T1 3D-MPRAGE (TE=2.98ms/TR=2300ms/TI=900ms,  $\alpha=9^\circ$ , 160 volumes, isotropic voxel (1mm)<sup>3</sup>), et une séquence FLAIR 3D (TE=395ms/TR=5000ms/TI=1800ms, 160 volumes, isotropic voxel (1mm)<sup>3</sup>).

*Spectroscopie mono-voxel par RM (SRM)* : La spectroscopie à proton mono-voxel (SVS) était réalisée en utilisant une région d'intérêt localisée dans la substance blanche pariétale en utilisant un protocole PRESS (TR/TE=2000/30msec, 128 temps d'excitation, taille de voxel=15x30x15mm, temps d'acquisition =4:24 min). Une seconde acquisition était réalisée sans la saturation de l'eau. L'aire sous le pic de Phe (7.34ppm) était normalisé par le signal de l'eau non-saturé (Kreis et al. 2009).

*Spectroscopie par Imagerie par résonance Magnétique* : L'imagerie par 3D-<sup>1</sup>H-SRM sur cerveau entier était obtenu selon un protocole optimisé consistant en l'acquisition de 2 imageries spectroscopiques axiales rapides volumiques en écho de plan (TI=198ms, TE/TR=20/1710 msec, angle de bascule=73°, points de k-space 50\*50\*18, taille de voxel réel =5.6\*5.6\*10mm, taille de voxel final =10\*10\*10mm, FOV=280\*180\*180 mm<sup>3</sup>, temps d'acquisition=15:48 min) avec 2 orientations différentes (CA-CP et CA-CP+15°) (Lecocq et al. 2015). Après reconstruction des cartes de métabolites obtenues dans chaque orientation à partir du logiciel MIDAS, une procédure de recombinaison permettait d'obtenir des cartes métaboliques de haute qualité de chaque métabolite (NAA, Glx, Cho, m-Ins, tCr) du vertex jusqu'au cervelet grâce au logiciel SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging at University College, London) (Donadieu et al. 2016).

*Analyses statistiques* : Après normalisation spatiale, les cartes de concentration de métabolite étaient comparées entre patients et témoins en utilisant une ANOVA en analyse voxel par voxel (SPM12, p<0,001, FDR corrigé < 0,05 pour le niveau de groupes de voxel altérés avec

en cofacteur de confusion le sexe et l'âge) pour chaque métabolite en tant que test indépendant : NAA, Glx, Cho, m-Ins, tCr.

A partir des groupes de voxel d'anomalies métaboliques obtenus, les concentrations de chaque métaboliques dans ces groupes ont été obtenus en utilisant SPM12, puis les Z-scores étaient calculés pour chaque patient et chaque métabolite. Afin de déterminer la relation potentielle entre les anomalies métaboliques et le contrôle métabolique, une corrélation non paramétrique de Spearman était réalisée avec les index de contrôle métabolique.

## **Résultats**

### *Profil IRM des patients PKU le jour de l'exploration :*

Dix des 12 patients présentaient des hypersignaux FLAIR de la substance blanche dans les zones postérieures.

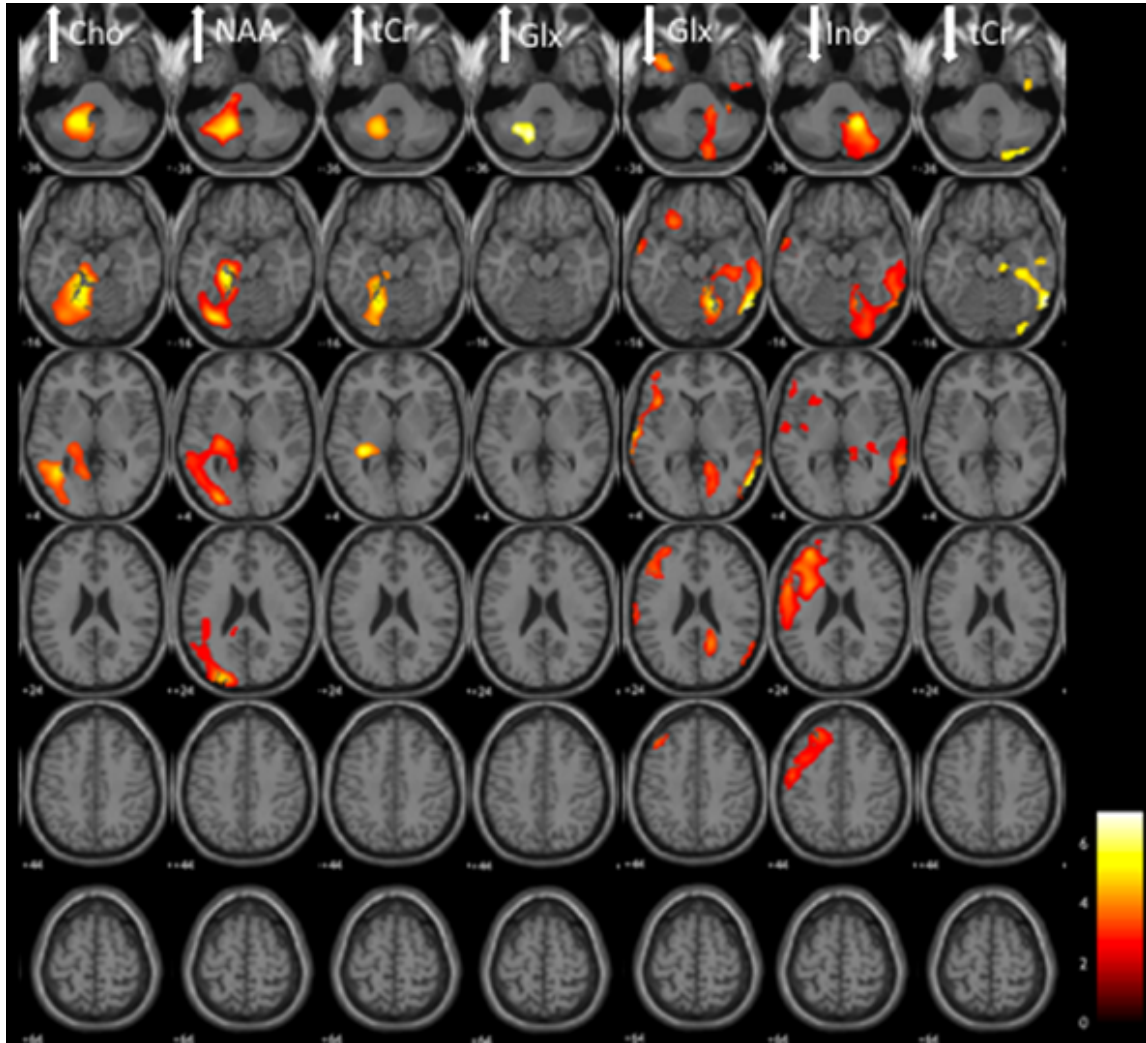
### *Taux plasmatiques et cérébraux de Phé des patients PKU le jour de l'exploration par RM :*

Le taux cérébral de Phé obtenu par SVS était significativement corrélé avec le taux plasmatique de Phe du jour de l'exploration (Spearman  $r = 0.64$ ,  $p=0.025$ ) mais aucune autre corrélation n'était trouvée pas avec les autres index de contrôle de la Phé ni avec les autres métabolites cérébraux le jour de l'exploration par RM.

### *Profil en 3D-<sup>1</sup>H-SRM le jour de l'exploration par RM :*

En comparaison avec les sujets témoins, les cartes métaboliques en analyse par voxel montraient de manière significative chez les sujets PKU (t-test  $p<0,001$ , FDR corrigé  $<0,05$ ) (fig. 2) une augmentation de la Cho, du NAA et du tCr dans les aires pariéto-temporales droites et le cervelet droit.

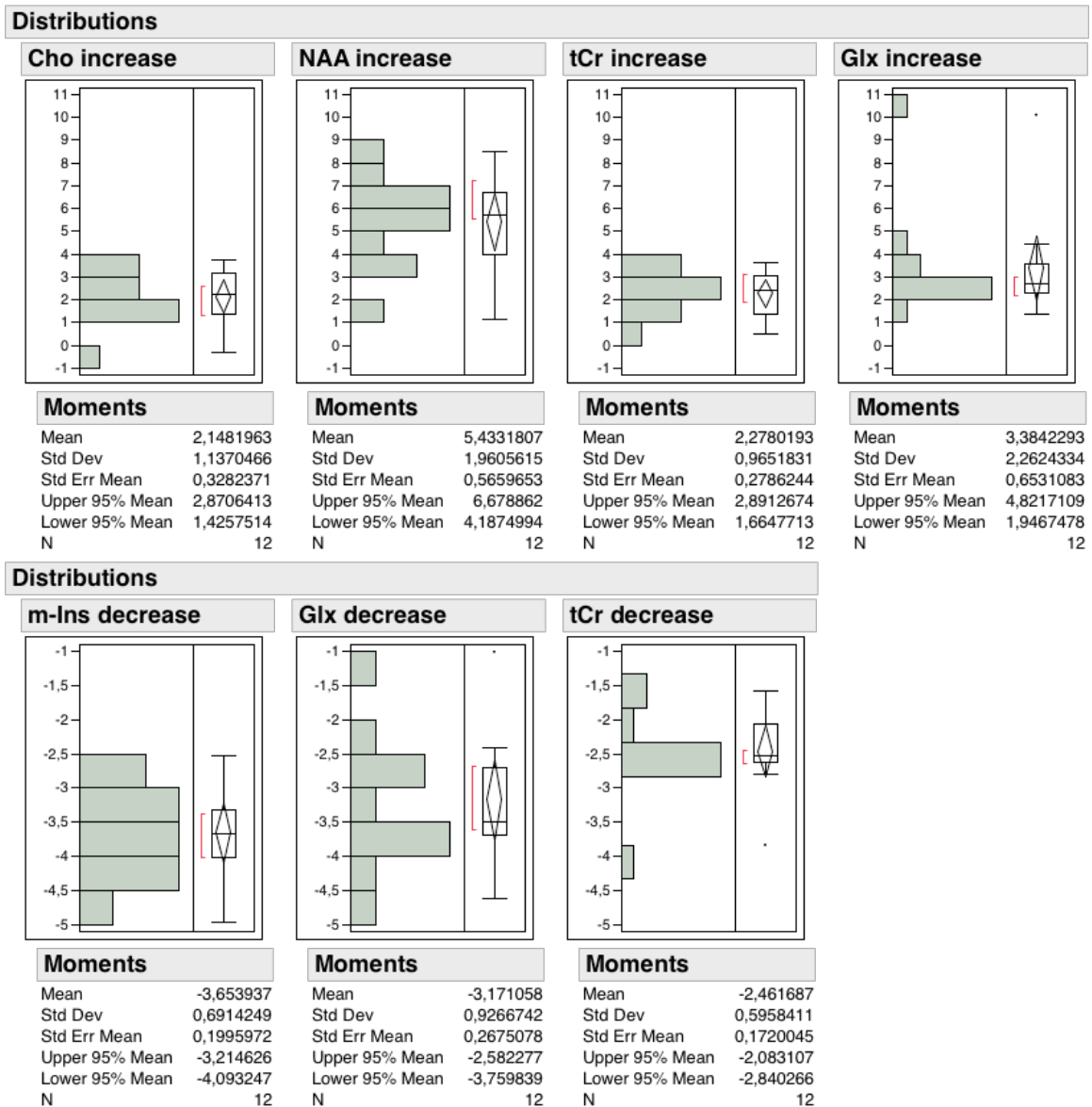
En plus, les patients PKU montraient des diminutions significatives (t-test  $p<0,001$ , FDR corrigé  $<0,05$ ) du m-Ins, du Glx et du tCr dans le cervelet gauche et les aires temporo-pariétales gauches pour tous et frontales droites pour le m-Ins et le Glx (fig 2).



**Figure 2:** Cartographie du cerveau entier (3D-<sup>1</sup>H-SRM) mettant en évidence les différences entre sujets PKU et les témoins sains pour chaque métabolite (de la gauche vers la droite) : hausse de la Cho, hausse du NAA, hausse du tCr, hausse du Glx, baisse du Glx, baisse du m-Ins et baisse du tCr.

*Corrélations entre les profils de métabolites cérébraux à la date de l'exploration par RM et les indices de contrôle métabolique de Phé avant et après élargissement du régime :*

Les valeurs de Z-scores, extrait des aires de voxel significativement anormales (figure 3), étaient utilisées pour déterminer les corrélations potentielles entre les anomalies métaboliques cérébrales et les indices de contrôle de la Phé.



**Figure 3:** distribution du Z-score de chaque métabolite des sujets PKU comparés aux témoins dans les régions avec des différences significatives entre PKU et témoins (figure 2).

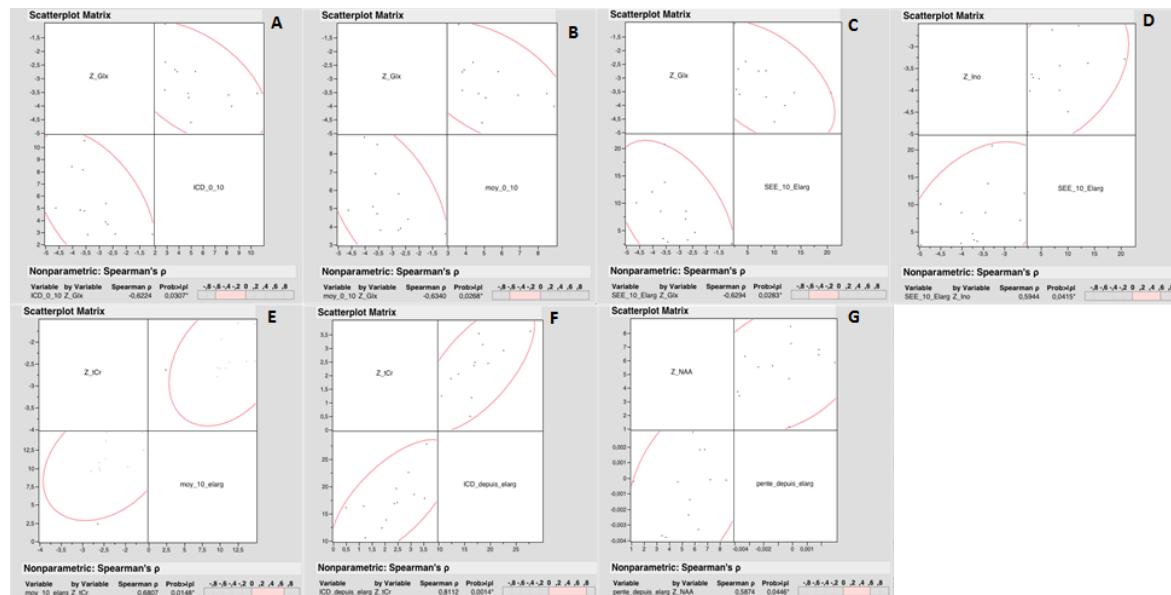
Augmentation de la Cho (moyenne (M)=2,15 ; écart-type (SD)=1,14), du NAA (M=5,43 ; SD=1,96), du tCr (M=2,28 ; SD= 0,97) et du Glx (M=3,38 ; SD=2,26) et diminution du m-Ins (M= -3,65 ; SD=0,69), du Glx (M= -3,17 ; SD=0,93) et du tCr (M= -2,46 ; SD=0,60)

En s'intéressant aux indices de contrôle métaboliques avant l'élargissement du régime (figure 4 et annexe), les diminutions anormales de Glx observées dans les zones incluant le cervelet gauche, les aires temporales et pariétales gauches et l'aire frontale droite étaient corrélées négativement de manière significative avec la moyenne des taux de Phé entre 0 et 10 ans ( $r=-$

0.6340;  $p=0.0268$ ), avec l'IDC entre 0 et 10 ans ( $r=-0.6224$ ;  $p=0.0307$ ), et avec le SEE entre 10 ans et l'âge d'élargissement ( $r=-0.6294$ ;  $p=0.0283$ ).

De manière concomitante dans les mêmes régions, les diminutions de M-Ins étaient corrélées positivement avec le SEE entre 10 ans et l'âge d'élargissement ( $r=0.5944$ ;  $p=0.0415$ ) et les diminutions de tCr étaient corrélées positivement avec la moyenne des taux de Phe entre 10 ans et l'élargissement ( $r=0.6807$ ;  $p=0.0148$ ).

En revanche, les index de contrôle métabolique après élargissement du régime étaient plus associés à l'augmentation anormale de NAA observée dans les zones de voxels localisées dans les aires pariéto-temporales droites et le cervelet droit, étant corrélée avec la pente à partir de l'âge d'élargissement ( $r=0.5874$ ;  $p=0.0446$ ), tandis que l'augmentation anormale du tCr dans la même région était corrélée positivement avec l'IDC à partir de l'élargissement ( $r=0.8112$ ;  $p=0.0014$ ).



**Figure 4:** Corrélation significative de Spearman entre les Z-scores des métabolites et les différents index de contrôle métabolique, dans les régions avec une augmentation ou une diminution significative des métabolites, chez les patients PKU comparés aux témoins. **A.** Corrélation négative de la diminution du Glx avec l'IDC entre 0 et 10 ans. **B.** Corrélation négative de la diminution du Glx avec la moyenne des taux de Phe entre 0 et 10 ans. **C.** Corrélation négative de la diminution du Glx avec le SEE entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime. **D.** Corrélation positive de la diminution du m-Ins avec le SEE entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime. **E.** Corrélation positive de la diminution du tCr avec la moyenne des taux de Phe entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime. **F.** Corrélation positive de la hausse de NAA avec la pente à partir de l'élargissement du régime. **G.** Corrélation positive de la hausse du tCr avec l'IDC à partir de l'élargissement du régime.

## Discussion

Nous observons dans une population homogène de patients adultes PKU caractérisés par un régime strict au cours de l'enfance et de l'adolescence et suivi par des taux de Phé variables suite à l'élargissement du régime, deux patterns distincts d'anomalies métaboliques cérébrales, avec d'une part un pattern de diminution du Glx, du m-Ins et du tCr dans le cervelet gauche, les aires temporales et pariétales gauches et frontales droites associé à des indices de contrôle métabolique datant d'avant l'élargissement du régime et d'autre part un pattern métabolique d'augmentation du NAA et du tCr dans les régions pariéto-temporales droites et le cervelet droit, associé aux indices de contrôle métaboliques après élargissement du régime. Une limite de notre étude est la relative petite taille de notre échantillon mais le groupe était notablement homogène avec le respect du trouble sous-jacent, c'est à dire seulement des PKU classiques montrant des symptômes classiques liés à des taux élevés de Phé (Leuzzi et al. 2000), un contrôle diététique strict obtenu durant l'enfance et l'âge (seulement de jeunes patients adultes). Il faut souligner que le régime de ces patients était bien contrôlé au cours de l'enfance (Rey et al. 1996), avec 9 patients remplissant déjà les recommandations européennes de 360  $\mu\text{mol/L}$  avant 12 ans au lieu de 600  $\mu\text{mol/L}$  mais pas celles de 600  $\mu\text{mol/L}$  au lieu de 900  $\mu\text{mol/L}$  après 12 ans (van Spronsen et al. 2017). En contraste avec de précédentes études qui caractérisaient des régimes variables au cours de l'enfance ou les différents types de déficit de la *PAH* incluant des PKU atypiques ou des hyperphénylalaninémie transitoires (Leuzzi et al. 2000; Kreis et al. 2009; Christ et al. 2012; Mastrangelo et al. 2015), les critères stricts présents avaient pour but de travailler sur la question de l'impact métabolique à l'âge adulte de l'élargissement du régime survenant à l'adolescence, en diminuant le potentiel facteur de confusion d'un régime sous-optimal au cours de l'enfance. D'un point de vue radiologique, la plupart des patients PKU (10 sur 12) montrait un pattern conventionnel d'hypersignaux FLAIR de la SB (Cleary et al. 1994; Mastrangelo et al. 2015).

D'un point de vue clinique, les différents symptômes des patients sont cohérents avec l'impact déjà bien décrit de taux élevés de (Leuzzi et al. 2000).

D'un point de vue métabolique, les taux plasmatiques et cérébraux de Phé étaient corrélés ( $r=0,64$  ;  $p=0,0247$ ), ce qui est cohérent avec de précédentes études (Kreis et al. 2009; Waisbren et al. 2016). Néanmoins, aucun de ces paramètres n'était associé avec l'histoire du contrôle diététique, ni avant ni après l'élargissement du régime, en contraste avec les

anomalies métaboliques observées avec la 3D-<sup>1</sup>H-SRM (figure 2), montrant une l'augmentation de la Cho, du NAA et du tCr dans l'hémisphère cérébelleux droit et les régions postérieures droites et la diminution du m-Ins, du Glx et du tCr dans l'hémisphère cérébelleux gauche, les régions temporo-pariétales gauches et l'aire frontale droite.

Le NAA est un marqueur de la viabilité neuronale mais aussi des troubles mitochondriaux et de la prolifération des cellules gliales immatures, le Glx des interactions neuro-astrocytaires, la Cho de l'augmentation de la myélinisation ou de la prolifération cellulaire, le m-Ins des cellules gliales et le tCr de la densité cellulaire ou du métabolisme énergétique (Rigotti et al. 2007; Rae 2014). Les études histologiques réalisées sur des patients suivis pour une PKU classique mais n'ayant pas bénéficié d'un régime précoce montraient des augmentations de la densité neuronale dans le cortex moteur qui pourraient expliquer la hausse de NAA et de tCr observée dans l'étude présente. Des études sur modèle murin ont démontré une hypomyélinisation et une gliose sur des souris *Pah<sup>enu2</sup>* à un niveau plasmatique équivalent chez l'Homme à un taux supérieur à 1200 µmol/L, avec une augmentation des marqueurs myéliniques comme la protéine basale myélinique (MBP), mais aussi une hausse d'un isoforme anormal de la MBP et une prolifération des oligodendrocytes non-myélinisant (Dyer 1999; Shefer et al. 2000; Joseph and Dyer 2003). Par ailleurs, la hausse de Cho observée pourrait refléter la prolifération de marqueurs myéliniques. De même, la diminution du m-Ins pouvait refléter la baisse des oligodendrocytes matures. En support de ces analyses, les modifications sont évidentes dans les aires de SB. De plus, l'altération de la substance blanche correspondait seulement aux zones où la maturation survenait après la naissance. La diminution du Glx pourrait être expliqué par un défaut de l'arborisation dendritique (Bauman and Kemper 1982) et par les effets pré et post-synaptiques des oligodendrocytes matures de l'hyperphénylalaninémie induits par la modulation de la transmission synaptique glutamatergique (Glushakov et al. 2005).

La topographie des anomalies IRM mises en évidence ici et spécialement leur latéralisation soulève quelques interrogations. Une vérification attentive de la qualité des données de la 3D-<sup>1</sup>H-SRM a été réalisée sur chaque sujet, évitant un éventuel biais technologique. Le traitement des données a été vérifié à plusieurs reprises et seules les spectroscopies de bonne qualité ont été conservées afin d'éviter de potentiels artéfacts. Dans l'étude présente, tous les sujets étaient droitiers. Alors qu'aucune latéralisation des anomalies n'était notée dans les études anatomopathologiques (Corsellis 1953; Oteruelo 1976; Bauman and Kemper 1982), le scanner à émission de positon au 18-fluoro-désoxyglucose (PET-18-FDG-scanner) a

également mis en évidence des modifications asymétriques dans le cortex et les noyaux gris centraux (Wasserstein et al. 2006; Ficicioglu et al. 2013). Plusieurs études réalisées sur des cerveaux sains montrent des asymétries de développement (Alkonyi et al. 2011; Levman et al. 2017; Wilkinson et al. 2017; Zhong et al. 2017). Ainsi, l'hyperphénylalaninémie, le défaut de synthèse protéique et l'altération de la myélinisation peuvent impacter de manière différente les 2 hémisphères, ce qui pourrait expliquer les différences métaboliques hémisphériques à la fois sur le plan local mais aussi au niveau des réseaux. L'analyse de la corrélation entre les métabolites cérébraux et les index de contrôle métabolique (cf figure 4), montrait que l'augmentation du taux de Glx était corrélée avec un meilleur contrôle métabolique moyen entre 0 et 10 ans et avec une petite variation des taux de Phe entre 10 ans et l'âge d'élargissement. Ainsi, la diminution du Glx (cervelet gauche, régions postérieures gauches et région frontale droite), interprétée comme une conséquence de l'atteinte des échanges neuro-astrocytaires (Glushakov et al. 2005), seraient corrélées à un contrôle métabolique plus faible dans l'enfance jusqu'à l'élargissement du régime. La corrélation positive des diminutions du m-Ins et du tCr avec, respectivement, le SEE et la moyenne des taux de Phe entre 10 ans et l'élargissement sont difficiles à interpréter. Ceci pourrait suggérer qu'un bon régime au cours de l'adolescence pourrait augmenter les taux de m-Ins et de tCr. Une autre explication pourrait être que la diminution du m-Ins et du tCr sont atténuées respectivement par la prolifération des cellules gliales (Dyer 1999) et l'augmentation de la densité cellulaire entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime (Bauman and Kemper 1982). Finalement la corrélation positive entre l'augmentation du NAA et du tCr et respectivement la pente et l'IDC depuis l'élargissement du régime indique que les anomalies observées dans le cervelet droit et les régions postérieures sont associées à un contrôle diététique moins bon au cours de la vie adulte. Ainsi, les augmentations anormales de NAA et tCr dans l'hémisphère cérébelleux droit et les régions postérieures droites semblent corrélées avec un mauvais contrôle diététique suite à l'élargissement du régime, et les diminutions de taux de Glx, m-Ins et tCr dans le cervelet gauche, les régions temporo-pariétales gauches et le lobe frontal droit avec un mauvais contrôle diététique au cours des premières années de vie des patients c'est à dire avant l'âge d'élargissement du régime. Enfin, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les taux cérébraux de métabolite, les index de contrôle de la Phe ni avec les taux plasmatiques ou cérébraux de Phe du jour de l'étude, écartant ainsi un lien avec le contrôle récent du régime. En accord avec de précédentes études IRM chez les patients PKU, les anomalies étaient localisées dans les régions postérieures (Bick et al. 1991; Thompson et al. 1993; Cleary et al. 1994). Le fait que ces résultats soient expliqués par un âge relativement



jeune de nos patient qui n'auraient ainsi pas encore finalisé leur maturation cérébrale, reste un problème non résolu.

### **Conclusion**

Les patients PKU adultes présentaient deux profils métaboliques cérébraux anormaux et différents, l'un associé avec le contrôle du régime avant l'élargissement du régime et l'autre après. Ces résultats pourraient suggérer de maintenir un contrôle des taux de phénylalaninémie à l'âge adulte également. Cependant, le retentissement clinique et fonctionnel de ces modifications métaboliques doit être évalué (évaluation neuropsychologique, IRM fonctionnelle) et l'impact sur la qualité de vie d'un régime plus strict doit également être pris en compte.

## **Discussion générale :**

Au cours de ce travail, nous avons rencontré plusieurs difficultés. La première concerne l'effectif final de notre population, qui est relativement faible malgré une cohorte initiale satisfaisante, ce qui conduit à des résultats à prendre avec précaution au regard des analyses statistiques. Il reste cependant tout à fait acceptable en comparaison à d'autres études de la littérature si l'on tient compte du fait qu'il s'agit d'une pathologie rare, avec des patients éligibles (diagnostic néonatal et régime instauré de façon stricte) nés seulement entre 1984 et 1999. En effet, lorsque l'on analyse les 41 articles publiés sur des études IRM chez des patients adultes atteints de phénylcétonurie, on note que le nombre moyen de patients par étude est de  $19,33 \pm 13,77$  (6-77). De plus, nous avons pu travailler sur une population particulièrement homogène en comparaison avec les données de la littérature. En effet, 22 de ces études comportent des patients avec un âge inférieur à 15 ans (Walter JH1 and Tyfield LA, Holton JB, Johnson C; Pearsen et al. 1990; Bick et al. 1991; Thompson et al. 1993; Leuzzi et al. 1993; Novotny et al. 1995; Cleary et al. 1995; Pietz et al. 1996; Möller et al. 1997; Moats et al. 2000; Weglage et al. 2001; Kono et al. 2005; Pérez-Dueñas et al. 2006; Scarabino et al. 2009; Kreis et al. 2009; Christ et al. 2010, 2012; Bodner et al. 2012, [CSL STYLE ERROR: reference with no printed form.]; Antenor-Dorsey et al. 2013; Peng et al. 2014; Mastrangelo et al. 2015) et 14 comportent des patients qui ont été diagnostiqués tardivement (Pearsen et al. 1990; Bick et al. 1991, 1993; Thompson et al. 1993; Leuzzi et al. 1993, 2000, 2007; Cleary et al. 1994, 1995; Möller et al. 1997; Kono et al. 2005; Pérez-Dueñas et al. 2006; Scarabino et al. 2009; Kreis et al. 2009). De même, certaines comportaient des patients ayant une PKU atypique voire une hyperphénylalaninémie modérée. Dans notre population, tous les patients étaient suivis pour une PKU classique non sensible au BH4, ce qui permettait de s'affranchir d'une physiopathologie légèrement différente.

Par ailleurs, nos patients présentaient une symptomatologie classique et cohérente avec la littérature chez des patients PKU ayant élargi leur régime (cf figure E).

	Age	sexe	latéralisation	AA suppl	Asthénie	Troubles du sommeil ou de l'humeur	céphalées	Reflexes tendineux des MI	Tremblements d'intention des MS
<b>P01</b>	21	F	Dt	O	O	O	O	vifs	O
<b>P02</b>	22	F	Dt	O	N	N	N	N	N
<b>P03</b>	18	H	Dt	O	O	N	O	N	O
<b>P04</b>	23	H	Dt	O	O	O	N	abolis	O
<b>P05</b>	22	F	Dt	O	O	O	O	N	N
<b>P06</b>	31	H	Dt	N	O	O	N	N	O
<b>P07</b>	19	F	Dt	N	O	O	O	N	O
<b>P08</b>	32	F	Dt	N	O	N	N	vifs	O
<b>P09</b>	19	H	Dt	O	N	O	O	vifs	O
<b>P10</b>	27	H	Dt	N	N	N	N	N	N
<b>P11</b>	32	F	Dt	O	O	O	O	N	O
<b>P12</b>	18	F	Dt	O	N	N	N	N	N

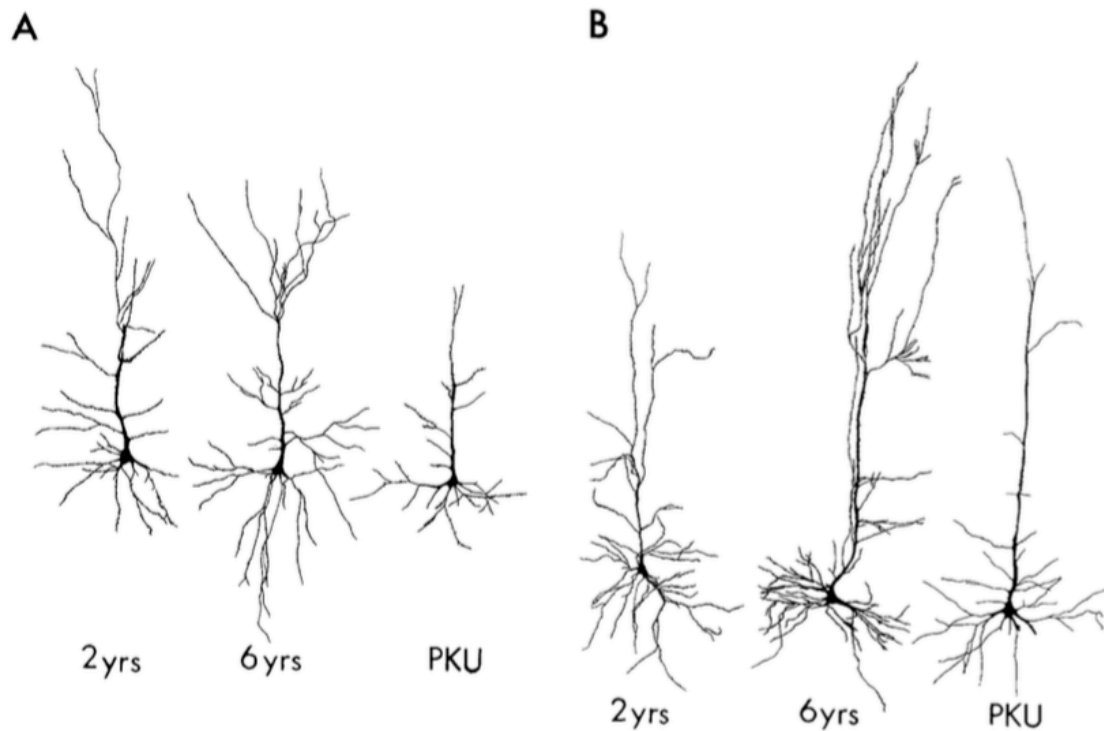
**Figure E** : tableau récapitulant les données démographiques (âge, sexe, supplémentation en acides aminés) et cliniques des patients. Dt : droitier ; AA suppl : supplémentation en acides aminés en cours ; O : oui ; N : non

La seconde difficulté rencontrée concerne l'interprétation des résultats, qui a été rendue difficile par le fait que les métabolites de spectroscopie IRM apportent des résultats plus facilement interprétable en l'absence de trouble de maturation cérébrale. Ainsi, dans une pathologie où se mêlent déficit de maturation et lésions secondaires, l'interprétation des résultats est bien plus complexe. La densité cellulaire peut être par exemple augmentée par l'altération de maturation neuronale ou myélinique (Bauman and Kemper 1982), alors qu'elle est habituellement réduite chez l'adulte dans des situations de lésions cellulaires. Ainsi, les paramètres qui la mesurent habituellement (par exemple tCr) pourront être augmentés par un défaut de maturation et/ou diminués par une dégénérescence secondaire. Il en est de même des marqueurs tels que le NAA qui reflète à la fois la viabilité neuronale, le fonctionnement

mitochondrial et la prolifération cellules gliales, qui peut donc être augmenté en cas de lésion neuronale actuelle ou en cas de lésions myéliniques dans l'enfance (Rigotti et al. 2007). Enfin, il était noté une arborisation dendritique des neurones pyramidaux diminuée sur le plan de la taille, du nombre et du degré (fig. F), qui pourrait expliquer une baisse du Glx. La baisse du Glx pourrait également être expliquée par une action inhibitrice de l'hyperPhe intracérébrale sur le courant d'activité des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate NMDA et non-NMDA au glutamate sur des neurones hippocampiques de rats nouveau-nés sains (Glushakov et al. 2002, 2003). Cet effet semblait en lien avec une action compétitrice sur les zones de fixation de la glycine sur les récepteurs NMDA et du glutamate sur les récepteurs non-NMDA, mais aussi avec une possible diminution de la libération présynaptique du glutamate. Ceci a été confirmé par la poursuite de ces études sur des souris Pah<sup>enu2</sup> mettant en évidence les conséquences d'une hyperPhe chronique sur l'expression et la densité des récepteurs glutamatergiques : il existait une action compétitrice de la L-Phe sur les sites de fixation de la glycine avec une augmentation des capacités de fixation et d'affinité mais aussi une modification de la densité de certaines sous-unités des récepteurs NMDA et des récepteurs au glutamate non-NMDA potentiellement dans un but compensatoire (Glushakov et al. 2005). Ces différentes conséquences de l'hyperPhe chronique sur les échanges neuro-astrocytaires pourraient donc expliquer la diminution du Glx dans différentes zones cérébrales mais aussi son augmentation dans le cervelet. L'action inhibitrice de l'hyperPhe sur la libération du glutamate pourrait également expliquer l'augmentation du glutamate chez les patients ayant un meilleur contrôle métabolique.

Ainsi, il ne nous a par exemple pas été permis de conclure si les anomalies observées comme liées à l'équilibre du taux de Phe depuis l'élargissement du régime étaient plutôt lésionnelles ou plutôt fonctionnelles et potentiellement réversibles. Il serait ainsi vraiment utile pour analyser certains de ces résultats de pouvoir bénéficier d'analyses anatomopathologiques complètes à partir d'autopsie de cerveaux de patients atteints de phénylcétonurie ayant suivi un régime strict dans l'enfance.

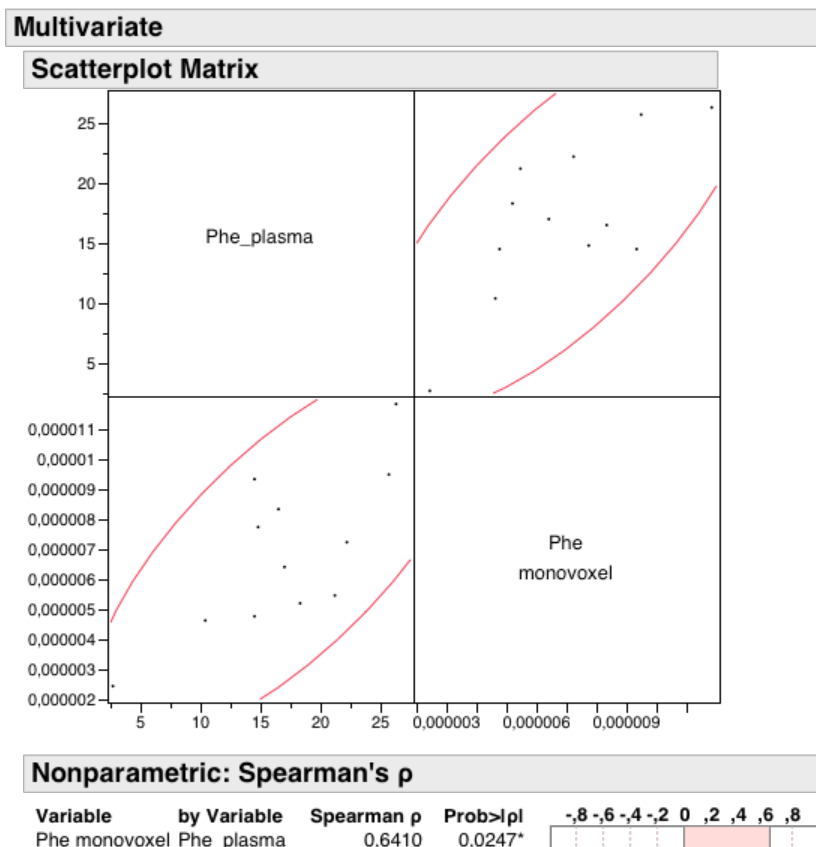
Sur le plan des hypersignaux FLAIR de la substance blanche postérieure, le fait de retrouver des anomalies chez 10 de nos 12 patients à des âges supérieurs à 18 ans est cohérent avec la littérature (Leuzzi et al. 2007; Scarabino et al. 2009; Manara et al. 2009), en sachant qu'il existe une variabilité inter-individuelle à ces anomalies mais le plus souvent à des taux supérieurs à 10 voire 13mg/dL (Mastrangelo et al. 2015; van Spronsen et al. 2017). (fig. D)



**Figure F** : arborisation des neurones pyramidaux du cortex moteur chez des sujets sains de 2 ans, 6 ans et un sujet PKU de 19 ans. A : couche IIIc, B : couche Vb (Bauman and Kemper 1982)

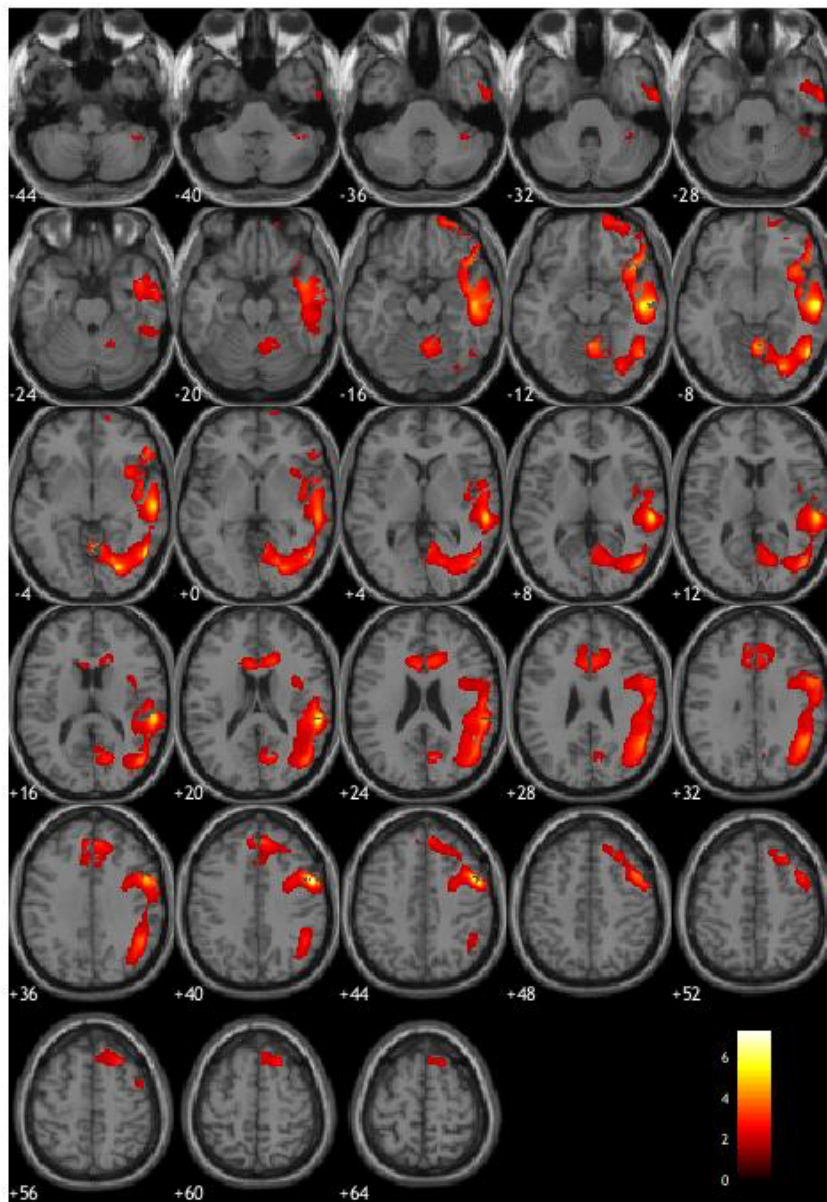
Notre travail de SRM-3D nous a permis d'établir plusieurs résultats en comparaison à une population appariée pour l'âge et le sexe. Nous avons tout d'abord pu identifier des régions d'intérêt, qui semblent la cible plus privilégiée de certaines anomalies statistiquement significatives : (1) l'hémisphère cérébelleux droit, et le carrefour postérieur droit (augmentation de Cho, NAA et tCr), et corrélation positive avec la qualité du régime depuis l'élargissement; (2) l'hémisphère cérébelleux gauche, la région temporo pariétale gauche, et la région frontale droite (diminution de m-Ins et Glx) et corrélation avec l'équilibre métabolique dans l'enfance avant élargissement; (3) la région temporo-occipitale gauche pour la diminution du tCr corrélée positivement avec la qualité du régime à l'adolescence. Ainsi, malgré un régime strict pendant l'enfance il persiste à l'âge adulte des anomalies probablement structurelles cérébrales, liés à l'hyperphénylalaninémie pendant l'enfance, alors que d'autres anomalies, dans d'autres régions d'intérêt, apparaissent plutôt corrélées avec l'hyperphénylalaninémie depuis l'élargissement du régime. Par contre, nous n'avons pu mettre en évidence aucune anomalie statistiquement significative liée au taux de phénylalaninémie du jour de l'étude ni au taux intracérébral de Phe mesuré par spectroscopie

monovoxel. En SVS, nous avons confirmé la corrélation entre taux plasmatique et cérébral de Phe ( $r=0,64$  ;  $p=0,0247$ ), ce qui est cohérent avec d'autres études (Kreis et al. 2009; Waisbren et al. 2016) (cf. figure G).



**Figure G :** Corrélation non paramétrique de Spearman entre taux plasmatique et taux cérébral de Phe mesurés le jour de l'étude ( $r=0,64$  ;  $p=0,0247$ ).

Une étude complémentaire, non signalée dans l'article soumis, a consisté à comparer les cartographies de métabolites des patients de notre étude séparés en deux groupes distincts selon leur taux moyen de Phe depuis élargissement inférieur ou supérieur à  $900 \mu\text{mol/L}$ . On trouve une hausse du Glx chez les patients présentant un taux inférieur à  $900 \mu\text{mol/L}$  de manière statistiquement significative ( $p<0,001$ , FDR corrigé  $< 0,05$ ) sur différentes zones cérébrales prédominant sur l'hémisphère cérébral gauche (cf figure H). Or on note que les patients qui présentent le plus faible taux moyen entre 0 et 10 ans ne sont pas tous ceux qui ont un taux moyen inférieur à  $900 \mu\text{mol/L}$  depuis élargissement. Il s'agirait donc de modifications intervenant après élargissement du régime, et qui ne sont pas corrélées de manière significative avec le taux plasmatique de Phe le jour de l'étude.



**Figure H :** Cartographie de la hausse du Glx chez les 6 sujets PKU ayant un taux moyen de Phe inférieur à 900  $\mu\text{mol/L}$  par rapport aux 6 patients PKU ayant un taux supérieur à 900  $\mu\text{mol/L}$  suite à l'élargissement du régime ( $p < 0,001$ , FDR corrigé  $< 0,05$ ).

Nous avons cependant été surpris par plusieurs résultats. La latéralisation des anomalies observées est assez étonnante. Toute la procédure de traitement des images a donc été reprise et vérifiée à plusieurs reprises pour s'assurer d'éliminer un artefact sur un mauvais traitement d'images. Seules les spectroscopies de bonne qualité ont été gardées afin d'éviter également la création d'artefacts. Le fait que tous nos sujets soient droitiers pourrait également être un

facteur de confusion. En reprenant les études histologiques réalisées chez des patients PKU non traités précocement, il n'est pas relevé d'asymétrie dans les différents résultats (Corsellis 1953; Fellman 1958; Oteruelo 1976; Bauman and Kemper 1982). En revanche, des résultats asymétriques ont été révélés sur des études en tomographie par émission de positon (PET-scanner). Dans une étude de 10 patients adultes traités de façon précoce par régime, ceux-ci présentaient au TEP-18-Fluoro-désoxyglucose (PET-18FDG) un métabolisme augmenté dans les aires limbiques et diminué dans le cortex préfrontal par rapport aux témoins, mais aussi des résultats asymétriques dans certaines régions : thalamus droit, noyau caudé gauche, et l'association hippocampe droit et amygdale droite augmentés, tandis que le noyau caudé droit était diminué (Wasserstein et al. 2006). Une seconde étude au PET-18FDG authentifiait également une diminution en dessous de -1 DS pour 7 régions dont 4 de manière asymétrique à savoir le cortex associatif visuel droit, le cortex temporo-pariétal gauche, le cortex temporal postérieur inféro-latéral droit et le cortex pariétal inférieur gauche, tandis que 6 régions étaient en augmentation toutes de manière symétrique (cortex cingulaire antérieure, cortex frontal mésial, cortex frontal moyen). Plusieurs études par résonance magnétique ont confirmé qu'il existait une asymétrie dans le développement de la structure cérébrale, évoluant avec l'âge (Hervé et al. 2009; Alkonyi et al. 2011; Levman et al. 2017; Wilkinson et al. 2017; Zhong et al. 2017). Les répercussions de l'hyperphénylalaninémie sur la synthèse protéique et la myélinisation induiraient probablement une modification du développement cérébral de manière asymétrique à la fois de manière structurelle et sur le plan de la connectivité. Il serait donc là aussi intéressant d'obtenir des données histologiques et immunohistochimiques à différents âges chez des patients PKU ayant bénéficié d'un régime précocement avec un bon contrôle métabolique avant l'âge adulte.

Le caractère plutôt postérieur des anomalies était également surprenant. Notre population ayant un âge moyen de 22,67 ans, ces résultats pourraient s'expliquer par une absence de finalisation de la maturation cérébrale chez nos patients dans les régions antérieures du cerveau. Cependant, on note que toutes les études FLAIR et de diffusion DWI ont mis en exergue des anomalies plus postérieures dans l'ensemble de la littérature.

Enfin, lors de la corrélation des résultats de cartographie SRM-3D avec les index de contrôle métabolique, certains métabolites semblaient pathologiquement modifiés lors d'un mauvais contrôle métabolique dans l'enfance (diminution de Glx) ou après élargissement (augmentation de NAA ou de tCr). Ces résultats semblaient cohérents avec ce que l'on sait sur les conséquences de l'hyperPhe sur les échanges neuro-astrocytaires que reflète le Glx



(Glushakov et al. 2002, 2003, 2005) notamment à un jeune âge, ou sur le métabolisme énergétique cellulaire reflété par le NAA et le tCr (Bauman and Kemper 1982; Rigotti et al. 2007). Mais d'autres index semblaient varier de façon inverse à la qualité de contrôle métabolique. La corrélation positive entre la baisse de m-Ins et l'ESE ainsi que la baisse du tCr et la moyenne de Phe entre 10 ans et l'élargissement semblerait indiquer qu'un bon contrôle métabolique aggrave la maladie. Or le m-Ins est un marqueur de cellules gliales et le tCr de densité cellulaire et du métabolisme énergétique. Tenant compte du fait que l'hyperPhe induit une augmentation de densité cellulaire et notamment gliale, l'interprétation de ces résultats qui semble la plus adéquate serait plutôt que les sujets ayant présenté un régime imparfait dans l'enfance présentent une hausse faussement compensatoire du m-Ins en lien avec une éventuelle prolifération de cellules gliales immatures (Dyer 1999) ainsi qu'une augmentation de la densité cellulaire en ce qui concerne le tCr (Bauman and Kemper 1982).

## **CONCLUSION :**

Les résultats que nous avons obtenus sont d'interprétation difficile, notamment du fait des conséquences structurelles sur le cerveau des patients atteints de PKU, et de la signification des variations des différents métabolites observés en SRM-3D. Le faible effectif de l'échantillon doit également nous inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats. Cependant, il semblerait que les anomalies observées soient asymétriques, et que les changements dans le cervelet droit et les régions postérieures droites sont corrélés avec un moins bon contrôle diététique au cours de la vie adulte, tandis que les modifications dans le cervelet gauche, les régions temporo-pariétales gauches et la région frontale droite sont corrélées avec un moins bon contrôle métabolique avant l'élargissement du régime.

Dans tous les cas, ces résultats devront être confrontés, si possible sur un plus grand échantillon, aux résultats de l'analyse des tests neuropsychologiques pratiqués le même jour que l'IRM, aux données biologiques plus complètes (paramètres nutritionnels notamment), aux résultats d'IRM fonctionnelle, et enfin aux données portant sur la qualité de vie sans et avec régime rapportée par le patient. L'ensemble de ces données, acquises pendant l'étude, fera l'objet d'un travail d'analyse ultérieur.

## **Bibliographie :**

- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al (2001) Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev* 65:149–158.
- Alkonyi B, Juhász C, Muzik O, et al (2011) Thalamocortical connectivity in healthy children: asymmetries and robust developmental changes between ages 8 and 17 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:962–969.
- Antenor-Dorsey JAV, Hershey T, Rutlin J, et al (2013) White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 109:125–131.
- Bauman ML, Kemper TL (1982) Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathol (Berl)* 58:55–63
- Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet Lond Engl* 265:812–813
- Bick U, Fahrendorf G, Ludolph AC, et al (1991) Disturbed myelination in patients with treated hyperphenylalaninaemia: evaluation with magnetic resonance imaging. *Eur J Pediatr* 150:185–189
- Bick U, Ullrich K, Stöber U, et al (1993) White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr* 152:1012–1020
- Blainey JD, Gulliford R (1956) Phenylalanine-restricted diets in the treatment of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 31:452–466
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *The Lancet* 376:1417–1427.
- Bodner KE, Aldridge K, Moffitt AJ, et al (2012) A volumetric study of basal ganglia structures in individuals with early-treated phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 107:302–307.
- Brumm VL, Azen C, Moats RA, et al (2004) Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 27:549–566
- Centerwall WR, Centerwall SA (1961) Phenylketonuria (Fölling's Disease): the story of its discovery. *J Hist Med Allied Sci* 292–296
- Christ SE, Moffitt AJ, Peck D (2010) Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1:S33–40.
- Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, et al (2012) Decreased functional brain connectivity in individuals with early-treated phenylketonuria: evidence from resting state fMRI. *J Inherit Metab Dis* 35:807–816.
- Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, et al (1994) Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet Lond Engl* 344:87–90

- Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, et al (1995) Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 127:251–255
- Corsellis JA (1953) The pathological report of a case of phenylpyruvic oligophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16:139–143
- Daelman L, Sedel F, Tourbah A (2014) Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol (Paris)* 170:280–287.
- Dezortová M, Hájek M, Tintěra J, et al (2001) MR in phenylketonuria-related brain lesions. *Acta Radiol* 42:459–466.
- Ding X-Q, Fiehler J, Kohlschütter B, et al (2008) MRI abnormalities in normal-appearing brain tissue of treated adult PKU patients. *J Magn Reson Imaging JMRI* 27:998–1004.
- Donadieu M, Le Fur Y, Lecocq A, et al (2016) Metabolic voxel-based analysis of the complete human brain using fast 3D-MRSI: Proof of concept in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging JMRI* 44:411–419.
- Dyer CA (1999) Pathophysiology of phenylketonuria. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 5:104–112.
- Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al (2010) Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 126:333–341.
- Fellman JH (1958) Epinephrine metabolites and pigmentation in the central nervous system in a case of phenylpyruvic oligophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21:58–62
- Ficicioglu C, Dubroff JG, Thomas N, et al (2013) A Pilot Study of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Findings in Patients with Phenylketonuria before and during Sapropterin Supplementation. *J Clin Neurol Seoul Korea* 9:151–156.
- Glushakov AV, Dennis DM, Morey TE, et al (2002) Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Mol Psychiatry* 7:359–367.
- Glushakov AV, Dennis DM, Sumners C, et al (2003) L-phenylalanine selectively depresses currents at glutamatergic excitatory synapses. *J Neurosci Res* 72:116–124.
- Glushakov AV, Glushakova O, Varshney M, et al (2005) Long-term changes in glutamatergic synaptic transmission in phenylketonuria. *Brain J Neurol* 128:300–307.
- Guthrie R (1992) The origin of newborn screening. *Screening* 1:5–15.
- Guthrie R, Susi A (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338–343
- HAS (2010) Protocole national de diagnostic et de soins de la phénylcétonurie
- Hervé P-Y, Leonard G, Perron M, et al (2009) Handedness, motor skills and maturation of the corticospinal tract in the adolescent brain. *Hum Brain Mapp* 30:3151–3162.

- Hood A, Grange DK, Christ SE, et al (2014) Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 111:445–451.
- Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, et al (2006) Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res* 59:544–548.
- Huttenlocher PR (2000) The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2:S102–106
- Joseph B, Dyer CA (2003) Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. *J Neurochem* 86:615–626
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, et al (1997) Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 61:1309–1317.
- Koch R, Burton B, Hoganson G, et al (2002) Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 25:333–346
- Kono K, Okano Y, Nakayama K, et al (2005) Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 236:630–636.
- Kreis R, Zwygart K, Boesch C, Nuoffer J-M (2009) Reproducibility of cerebral phenylalanine levels in patients with phenylketonuria determined by <sup>1</sup>H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 62:11–16.
- Lecocq A, Le Fur Y, Maudsley AA, et al (2015) Whole-brain quantitative mapping of metabolites using short echo 3D-proton- MRSI. *J Magn Reson Imaging JMRI* 42:280–289.
- Leuzzi V, Bianchi MC, Tosetti M, et al (2000) Clinical significance of brain phenylalanine concentration assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 23:563–570
- Leuzzi V, Gualdi GF, Fabbrizi F, et al (1993) Neuroradiological (MRI) abnormalities in phenylketonuric subjects: clinical and biochemical correlations. *Neuropediatrics* 24:302–306
- Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, et al (2007) The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) study. *J Inherit Metab Dis* 30:209–216.
- Levman J, MacDonald P, Lim AR, et al (2017) A pediatric structural MRI analysis of healthy brain development from newborns to young adults. *Hum Brain Mapp* 38:5931–5942.
- Lou HC, Güttler F, Lykkelund C, et al (1985) Decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for phenylketonuria in adolescents. *Eur J Pediatr* 144:17–20

- Manara R, Burlina AP, Citton V, et al (2009) Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. *Neuroradiology* 51:803–812.
- Marchitelli R, Minati L, Marizzoni M, et al (2016) Test-retest reliability of the default mode network in a multi-centric fMRI study of healthy elderly: Effects of data-driven physiological noise correction techniques. *Hum Brain Mapp* 37:2114–2132.
- Martynyuk AE, van Spronsen FJ, Van der Zee EA (2010) Animal models of brain dysfunction in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99, Supplement:S100–S105.
- Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, et al (2015) The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Mol Genet Metab* 116:171–177.
- McDonald JD, Bode VC, Dove WF, Shedlovsky A (1990) Pahhph-5: a mouse mutant deficient in phenylalanine hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1965–1967
- McDonnell GV, Esmonde TF, Hadden DR, Morrow JI (1998) A neurological evaluation of adult phenylketonuria in Northern Ireland. *Eur Neurol* 39:38–43
- Moats RA, Koch R, Moseley K, et al (2000) Brain phenylalanine concentration in the management of adults with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 23:7–14
- Möller HE, Weglage J, Bick U, et al (2003) Brain imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in patients with phenylketonuria. *Pediatrics* 112:1580–1583
- Möller HE, Weglage J, Wiedermann D, et al (1997) Kinetics of phenylalanine transport at the human blood–brain barrier investigated in vivo. *Brain Res* 778:329–337.
- Nardecchia F, Manti F, Chiarotti F, et al (2015) Neurocognitive and neuroimaging outcome of early treated young adult PKU patients: A longitudinal study. *Mol Genet Metab* 115:84–90.
- Novotny EJ, Avison MJ, Herschkowitz N, et al (1995) In vivo measurement of phenylalanine in human brain by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 37:244–249.
- Okano Y, Nagasaka H (2013) Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 110:424–430.
- Oteruelo FT (1976) “PKU bodies”: characteristic inclusions in the brain in phenylketonuria. *Acta Neuropathol (Berl)* 36:295–305
- Oz G, Alger JR, Barker PB, et al (2014) Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 270:658–679.
- Pascucci T, Ventura R, Puglisi-Allegra S, Cabib S (2002) Deficits in brain serotonin synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 13:2561–2564.
- Pearson KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR (1990) Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 177:437–440.

- Peng H, Peck D, White DA, Christ SE (2014) Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 37:237–243.
- Penrose L, Quastel JH (1937) Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 31:266–274
- Penrose LS (1935) INHERITANCE OF PHENYLPYRUVIC AMENTIA (PHENYLKETONURIA). *The Lancet* 226:192–194.
- Pérez-Dueñas B, Pujol J, Soriano-Mas C, et al (2006) Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology* 66:1074–1078.
- Pietz J (1998) Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol* 11:679–688
- Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, et al (1997) Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99:345–350
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 103:1169–1178
- Pietz J, Meyding-Lamadé UK, Schmidt H (1996) Magnetic resonance imaging of the brain in adolescents with phenylketonuria and in one case of 6-pyruvoyl tetrahydropteridine synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1:S69–73
- Puglisi-Allegra S, Cabib S, Pascucci T, et al (2000) Dramatic brain aminergic deficit in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 11:1361–1364
- Rae CD (2014) A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra. *Neurochem Res* 39:1–36.
- Rey F, Abadie V, Planguet F, Rey J (1996) Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris Study. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1:S39–44
- Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O (2007) Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1843–1849.
- Rubin S, Piffer ALL, Rougier MB, et al (2013) Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep* 10:83–85.
- Rupp A, Kreis R, Zschocke J, et al (2001) Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 21:276–284.
- Scarabino T, Papolizio T, Tosetti M, et al (2009) Phenylketonuria: white-matter changes assessed by 3.0-T magnetic resonance (MR) imaging, MR spectroscopy and MR diffusion. *Radiol Med (Torino)* 114:461–474.
- Schuett VE, Gurda RF, Brown ES (1980) Diet discontinuation policies and practices of PKU clinics in the United States. *Am J Public Health* 70:498–503

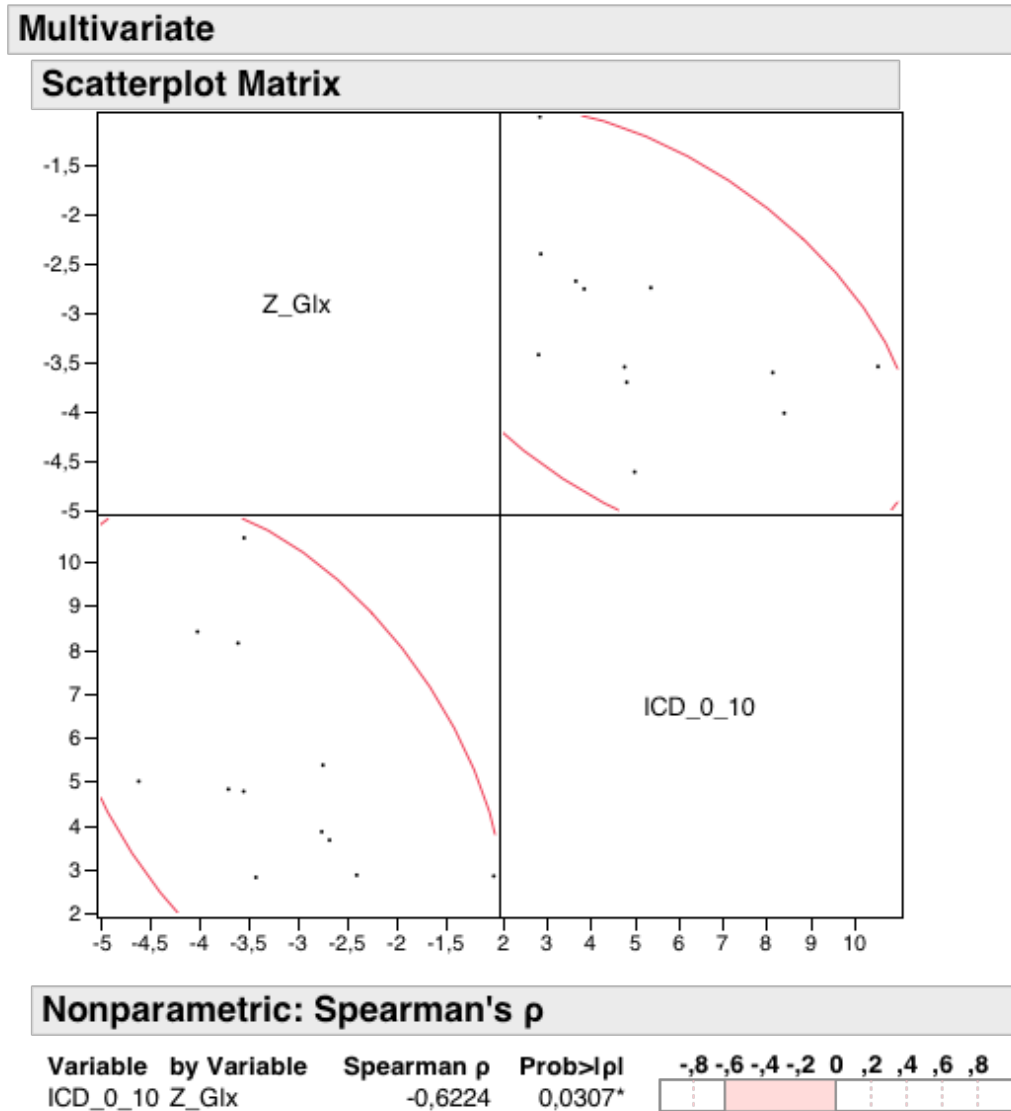
- Shedlovsky A, McDonald JD, Symula D, Dove WF (1993) Mouse models of human phenylketonuria. *Genetics* 134:1205–1210
- Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, et al (2000) Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 61:549–563.
- Smith CB, Kang J (2000) Cerebral protein synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11014–11019
- Sundermann B, Pfeleiderer B, Möller HE, et al (2011) Tackling frontal lobe-related functions in PKU through functional brain imaging: a Stroop task in adult patients. *J Inherit Metab Dis* 34:711–721.
- Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, et al (1993) Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain J Neurol* 116 (Pt 4):811–821
- Thompson, Smith I, Kendall BE, Youl BD, Brenton D. Magnetic resonance imaging changes in early treated patients with phenylketonuria. *Lancet* 1991 May 1833787511224
- Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M (2011) Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab* 104 Suppl:S26–30.
- van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*.
- Vermathen P, Robert-Tissot L, Pietz J, et al (2007) Characterization of white matter alterations in phenylketonuria by magnetic resonance relaxometry and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 58:1145–1156.
- Waisbren SE, Prabhu SP, Greenstein P, et al (2016) Improved Measurement of Brain Phenylalanine and Tyrosine Related to Neuropsychological Functioning in Phenylketonuria. *JIMD Rep*.
- Walter JH1, Tyfield LA, Holton JB, Johnson C Biochemical control, genetic analysis and magnetic resonance imaging in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1993 Oct15210822-7
- Wasserstein MP, Snyderman SE, Sansaricq C, Buchsbaum MS (2006) Cerebral glucose metabolism in adults with early treated classic phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 87:272–277.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, et al (2001) Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol* 50:463–467
- Wilkinson M, Lim AR, Cohen AH, et al (2017) Detection and Growth Pattern of Arcuate Fasciculus from Newborn to Adult. *Front Neurosci* 11:389.
- Wolf LI, Griffiths R, Moncrieff A, et al (1958) The dietary treatment of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 33:31–45



Zhong S, He Y, Shu H, Gong G (2017) Developmental Changes in Topological Asymmetry Between Hemispheric Brain White Matter Networks from Adolescence to Young Adulthood. *Cereb Cortex* N Y N 1991 27:2560–2570.

**Annexes** : figure 4 décomposée

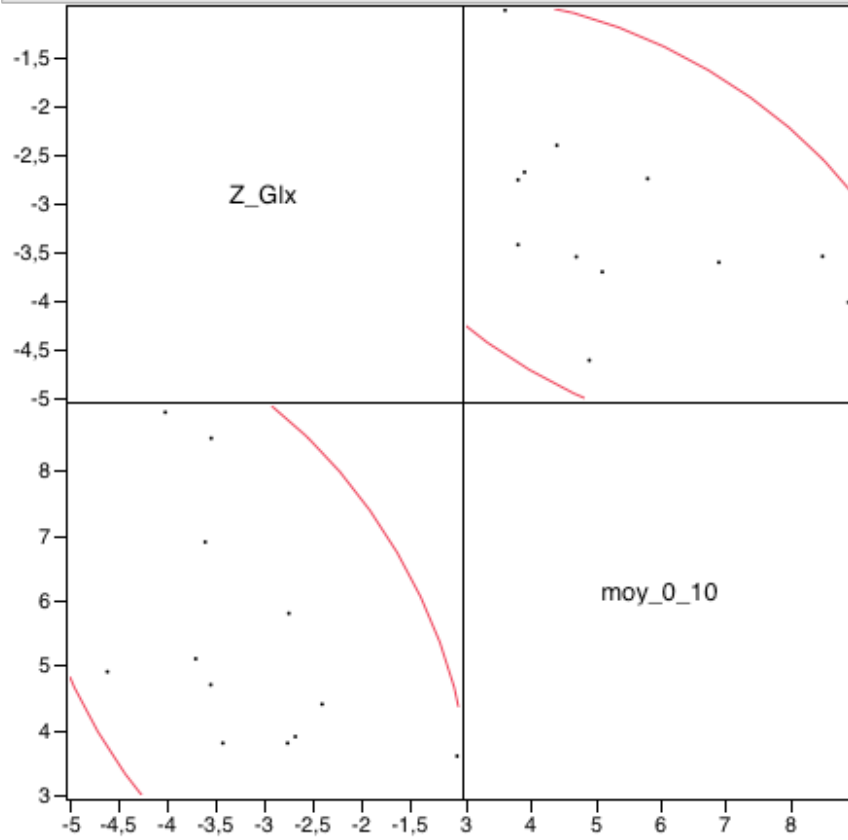
**Figure 4:** Corrélation significative de Spearman entre les Z-scores des métabolites et les différents index de contrôle métabolique, dans les régions avec une augmentation ou une diminution significative des métabolites, chez les patients PKU comparés aux témoins.



A. Corrélation négative de la diminution du Glx avec l'IDC entre 0 et 10 ans.

## Multivariate

### Scatterplot Matrix



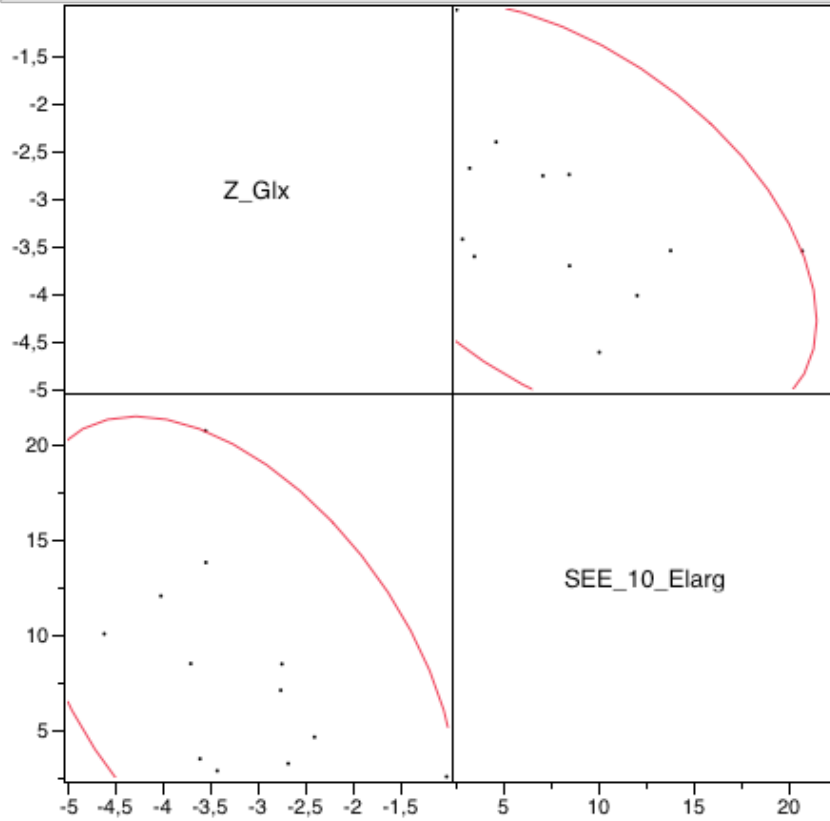
### Nonparametric: Spearman's $\rho$

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob> p	- ,8	- ,6	- ,4	- ,2	0	,2	,4	,6	,8
moy_0_10	Z_Glx	-0,6340	0,0268*									

**B.** Corrélacion négative de la diminution du Glx avec la moyenne des taux de Phe entre 0 et 10 ans.

## Multivariate

### Scatterplot Matrix



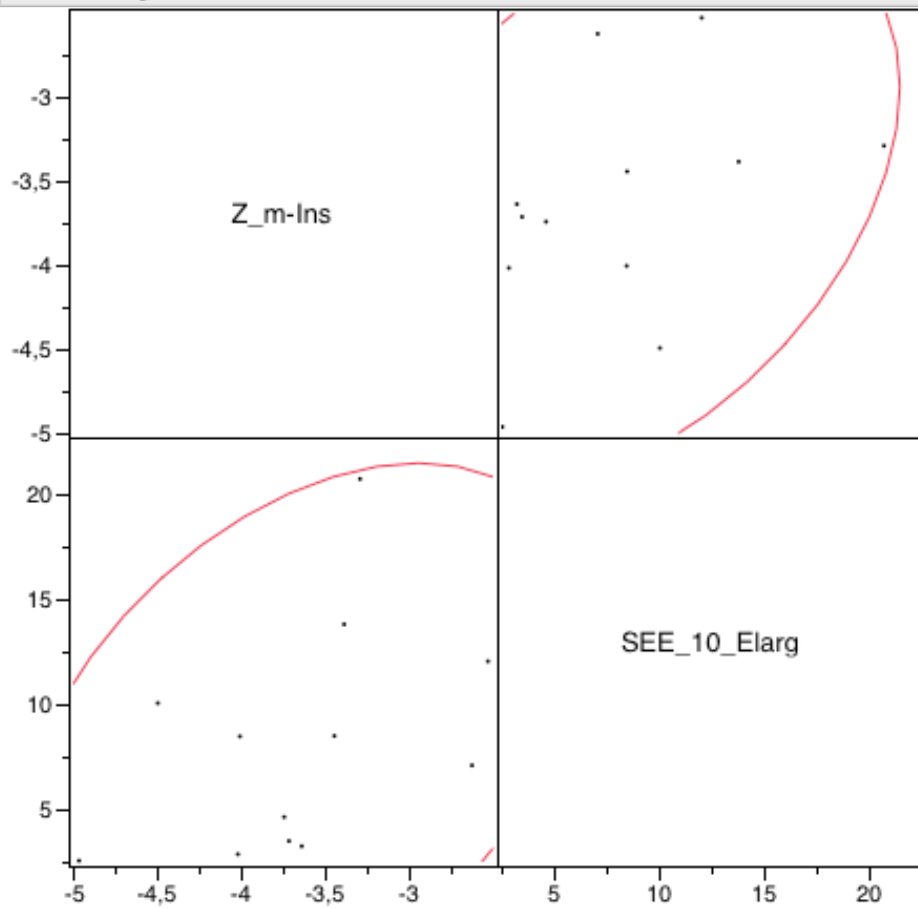
### Nonparametric: Spearman's $\rho$

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob>  $\rho$	-,8	-,6	-,4	-,2	0	,2	,4	,6	,8
SEE_10_Elarg	Z_Glx	-0,6294	0,0283*	·	·	·	·	·	·	·	·	·

C. Corrélation négative de la diminution du Glx avec le SEE entre 10 ans et l'âge d'élargissement du régime.

**Multivariate**

**Scatterplot Matrix**



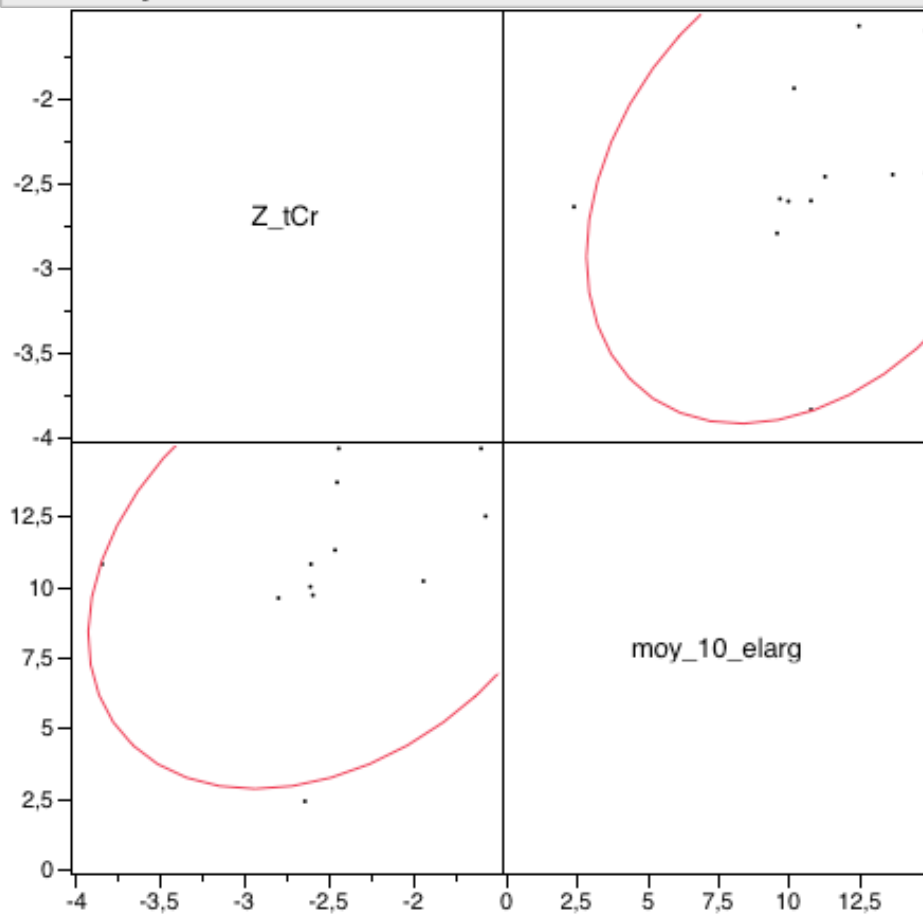
**Nonparametric: Spearman's  $\rho$**

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob>  $\rho$	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8
SEE_10_Elarg	Z_m-Ins	0,5944	0,0415*									

**D.** Corrélacion positiva de la disminucion del m-Ins con el SEE entre 10 años y l'âge d'élargissemiento del régime.

## Multivariate

### Scatterplot Matrix



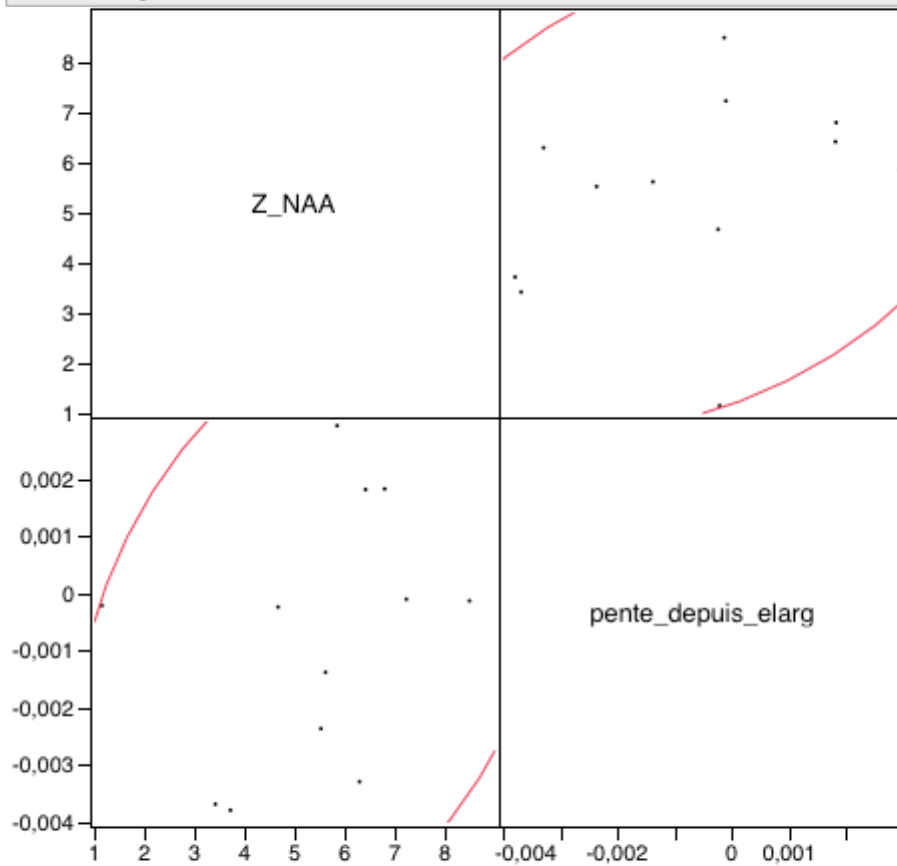
### Nonparametric: Spearman's $\rho$

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob>  $\rho$	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8
moy_10_elarg	Z_tCr	0,6807	0,0148*									

E. Corrélacion positiva de la disminucion del tCr con la media de los niveles de Phe entre 10 años y la edad de ampliación de la dieta.

## Multivariate

### Scatterplot Matrix



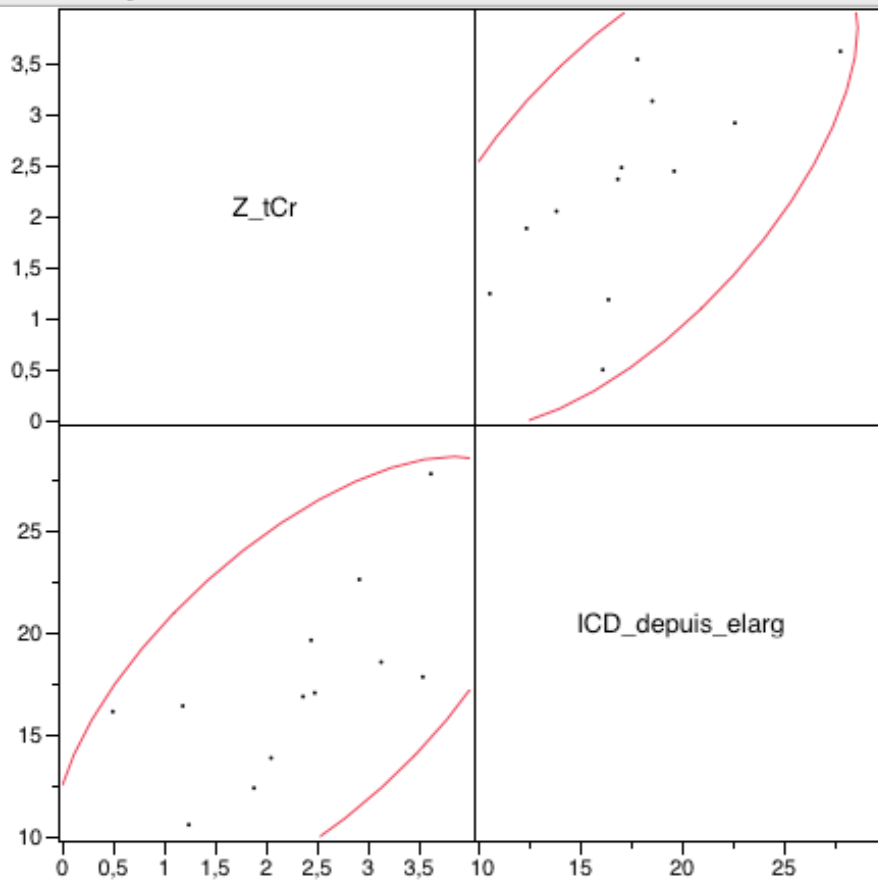
### Nonparametric: Spearman's $\rho$

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob> p	- ,8 - ,6 - ,4 - ,2 0 ,2 ,4 ,6 ,8
pente_depuis_elarg	Z_NAA	0,5874	0,0446*	

F. Corrélation positive de la hausse de NAA avec la pente à partir de l'élargissement du régime.

## Multivariate

### Scatterplot Matrix



### Nonparametric: Spearman's $\rho$

Variable	by Variable	Spearman $\rho$	Prob>  $\rho$	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8
ICD_depuis_elarg	Z_tCr	0,8112	0,0014*									

G. Corrélation positive de la hausse du tCr avec l'ICD à partir de l'élargissement du régime.



## **ABREVIATIONS :**

3D-<sup>1</sup>H-SRM: spectroscopie à proton par résonance magnétique 3D cérébrale

Cho : composants de la choline

Glx : complexe glutamate + glutamine

ICD : Index de contrôle diététique

M : moyenne

m-Ins : myo-inositol

MR : résonance magnétique

NAA : N-acétylAspartate

NO : Monoxyde d'azote

PET-18-FDG-scanner : scanner à émission de positon au 18-fluoro-désoxyglucose

Phe : Phénylalanine

PKU : Phénylcétonurie

SB : substance blanche

SD : Ecart-type

SEE : Erreur standard de l'estimateur

SG : substance grise

SRM : Spectroscopie par résonance magnétique

tCr : créatine + phosphocréatine

Tyr : Tyrosine

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **Résumé :**

*Introduction:* De précédentes études ont mis en évidence la nécessité pour les patients suivis pour une phénylcétonurie (PKU) de garder un régime à l'âge adulte bien que les effets de l'élargissement du régime sur le métabolisme cérébral ne soit pas encore totalement compris. Nous proposons d'utiliser la spectroscopie à proton par résonance magnétique 3D cérébrale (3D-<sup>1</sup>H-SRM) pour évaluer l'étendue d'anomalies métaboliques cérébrales chez des patients ayant une forme classique de PKU et qui avaient bien suivi le régime hypoprotidique durant l'enfance.

*Méthodes:* 12 patients ont été inclus dans cette étude. Tous avaient passé une imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) 3T avec une spectroscopie mono-voxel et une 3D-<sup>1</sup>H-SRM pour déterminer le taux cérébral local de Phe et les taux métaboliques dans le cerveau entier du N-acétylaspartate (NAA), du complexe glutamate-glutamine (Glx), de la créatine totale (tCr), de la choline et ses composants (Cho) et du myo-inositol (m-Ins).

*Résultats:* Une corrélation significative ( $\rho=0,64$ ,  $p=0,0247$ ) était observée entre les taux cérébraux et plasmatiques de Phe du jour de l'étude. En comparaison avec les témoins, l'analyse des cartes métaboliques en voxel par voxel montrait bien que les patients avaient de manière significative ( $p<0,001$  ; FDR corrigé) : (i) une hausse de la Cho, du NAA, du tCr et du Glx au niveau des aires droites pariéto-temporale et du cervelet droit. (ii) une diminution du m-Ins, du Glx et du tCr dans le cervelet gauche et dans les aires pariéto-temporales gauches et frontales droites, toutes corrélées significativement aux indices de Contrôle de Phénylalanine avant l'élargissement du régime ( $p<0,05$ ). Les augmentations anormales des taux de NAA et tCr étaient corrélées significativement aux indices de contrôle de Phénylalanine après élargissement du régime ( $p<0,05$ ).

*Conclusion:* La SRM in vivo fournit des preuves que les profils et patrons spatiaux du métabolisme cérébral chez les patients adultes PKU sont altérés par les modifications des taux de Phe avant et après élargissement du régime.

## **Mots-clés :**

PHENYLCETONURIE, PHENYLALANINE, SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE 3D CEREBRALE, SPECTROSCOPIE MONO-VOXEL, IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE, IRM, CONTROLE METABOLIQUE, REGIME DIETETIQUE, INDICES DE CONTROLE DE LA PHENYLALANINE, METABOLISME CEREBRAL, N-ACETYLASPARTATE, CHOLINE, MYO-INOSITOL, GLUTAMINE-GLUTAMATE, CREATINE ET PHOSPHOCREATINE