

Quand pédopsychiatrie et génétique s'emmêlent : conséquences psychiatriques chez une patiente avec une phénylcétonurie mal équilibrée dans l'enfance et considérations génétiques

When pediatric psychiatry and genetics tangle:

Psychiatric consequences of an unbalanced phenylketonuria during childhood and genetic regard

VAN ORMELINGEN O.¹, MARCHINI S.² et DELHAYE M.²

¹Equipe Enfants et Adolescents, Centre de Guidance, SSM-ULB

²Service de Psychiatrie infanto-juvénile, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : La phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive rare. Elle peut avoir des conséquences neuropsychiatriques graves comme une déficience intellectuelle ou plus rarement une psychose. Nous décrivons le cas d'une patiente porteuse de la mutation et ayant développé une déficience intellectuelle et une psychose précoce.

Cas clinique : La patiente a été diagnostiquée par le test de Guthrie à 5 jours de vie et a été suivie dès le moment du diagnostic. Une mauvaise compliance au régime alimentaire a contribué au développement d'une déficience intellectuelle mise en évidence dès l'âge de 6 ans. A 16 ans, elle présente les premiers symptômes d'une psychose précoce (délire, hallucination) et doit être hospitalisée à plusieurs reprises. Des antécédents familiaux de schizophrénie sont connus.

Discussion : Ce cas illustre la complexité des diagnostics multiples : phénylcétonurie, déficience intellectuelle légère et psychose d'origine mixte probable. Une hospitalisation à l'adolescence dans un service de psychiatrie infanto-juvénile s'est avérée nécessaire afin de pouvoir observer son comportement, réaliser une mise au point complète et mettre en place un traitement médicamenteux adapté. Ce tableau clinique fait donc intervenir des composantes génétiques, métaboliques et environnementales.

Conclusion : Le respect strict du régime alimentaire pauvre en phénylalanine reste la pierre angulaire du traitement des patients souffrant de phénylcétonurie. Par ailleurs, nous recommandons un suivi pédopsychiatrique chez les patients porteurs de ce type de maladie métabolique, pouvant avoir des impacts multiples. Des recherches tant psychiatriques que métaboliques restent nécessaires.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 235-238

Doi : 10.30637/2022.21-012

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria is a recessive autosomal genetic disease. It could cause severe neuropsychiatric disorders such as intellectual disability or psychosis. We describe the case of a young patient who developed an intellectual disability and an early psychosis.

Clinical case: The patient has been diagnosed by the Guthrie test at 5 days of life and was followed-up from the time of diagnosis. A poor compliance to the strict food restriction, which should be with few phenylalanine, contributed to an intellectual disability discovered by the age of 6 years. Then years later, she presented her first symptoms of early psychosis (delirium, hallucinations) and got hospitalized several times. Family medical history of schizophrenia is already known.

Discussion : This case illustrates the complexity of multiple diagnoses : phenylketonuria, mild intellectual disability and psychosis from a probably mixed origin. Inpatient care in the child and adolescent psychiatry unit was necessary, to observe her behavior, to complete a medical check-up and to start an appropriate medication. In this case genetic, metabolic and environmental components are mixed up.

Conclusion : The controlled diet represents the keystone of the phenylketonuria treatment. By the way, pediatric psychiatry follow-up could be recommended for patients with such metabolic disease, which can have multiple impacts on their life. Further research is needed in both psychiatric and metabolic fields.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 235-238

Doi : 10.30637/2022.21-012

Key words : pediatric psychiatry, phenylketonuria, psychosis, genetics

INTRODUCTION

La phénylcétonurie (PKU) est une maladie autosomique récessive rare, peu connue en pédopsychiatrie. Sa prévalence varie à travers le monde¹. En France, on compte environ 1 cas pour 17.000 naissances². La PKU est due à une mutation survenant sur le gène de la phénylalanine hydroxylase, situé sur le chromosome 12. Ce gène code une enzyme responsable de la transformation de la phénylalanine (PHE) en tyrosine¹⁻⁵. Le déficit enzymatique cause une augmentation du taux sanguin de PHE. Au-delà d'un certain seuil, ce taux devient nocif, notamment pour le système nerveux central¹⁻⁵. Le traitement consiste en un régime alimentaire strict pauvre en PHE à respecter durant l'enfance et l'adolescence¹⁻⁵. Au décours de la maladie, des dégradations neurologiques peuvent survenir, entraînant notamment une déficience intellectuelle (DI)¹⁻⁵ et dans des cas plus rares, des psychoses²⁻⁴.

La description de ce cas a pour but d'illustrer les conséquences néfastes d'une mauvaise observance au régime alimentaire durant l'enfance et de souligner la complexité génétique des pathologies psychiatriques.

CAS CLINIQUE

La patiente a été dépistée dans un hôpital universitaire à 5 jours de vie, par le test de Guthrie. Au moment du diagnostic, elle pèse 3.132 kilos (75^e percentile) pour un périmètre crânien de 32 cm (percentile < 3). Le régime strict, pauvre en PHE, a débuté au J1 du diagnostic clinique : arrêt de l'allaitement maternel et nutrition via un lait adapté, puis régime pauvre en œuf, poisson, viande, laitage... Un suivi régulier en consultation pédiatrique spécialisée est mis en place et un bilan

Tableau

Taux de PHE en fonction de l'âge de la patiente

Age (année, mois)	Taux de phénylalanine (mg/dL)*
1 an, 6 mois	0,3
2 ans	3
2 ans, 6 mois	4,3
3 ans	10,3
6 ans	10,6
8 ans, 8 mois	14,4
9 ans, 9 mois	9,5
12 ans	10,9
13 ans	13,1
14 ans	13,9
15 ans	10,1
16 ans	14,6

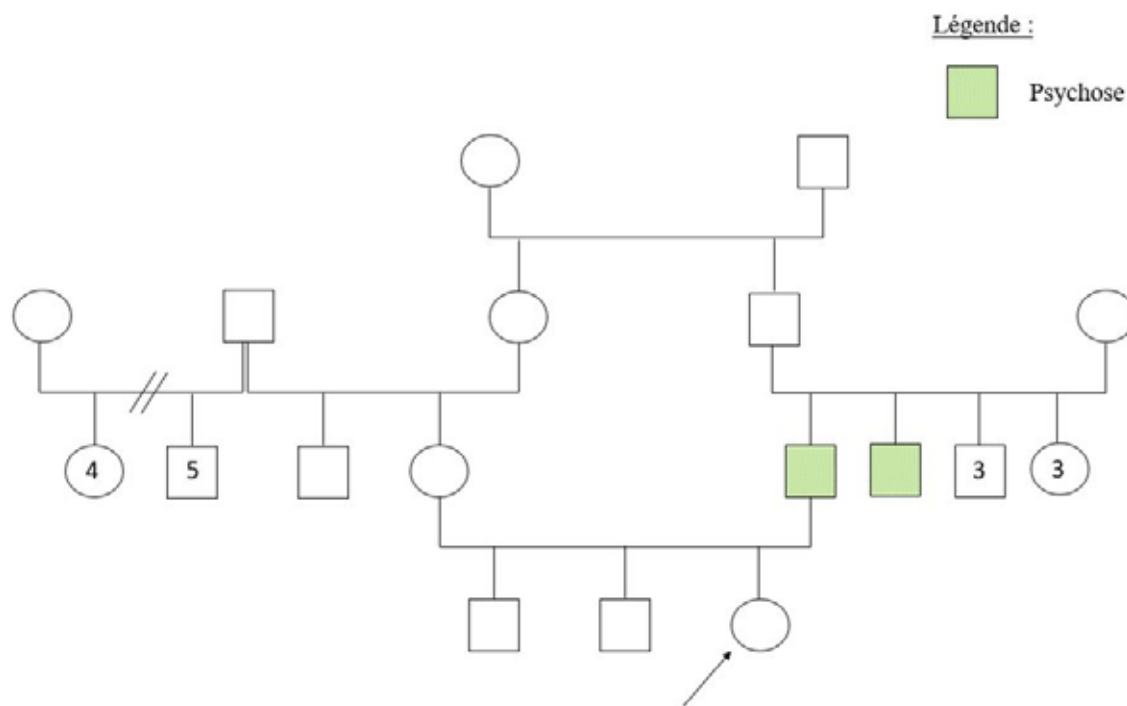
*Pour rappel, les taux doivent être inférieurs à 5 mg/dl.

annuel en hospitalisation vient compléter la prise en charge (examen clinique complet, biologie sanguine et contrôle des taux de PHE et de tyrosine, chromatographie des acides aminés, radiographie d'âge osseux, EEG). Les tests génétiques montrent la présence d'une mutation *G158S* homozygote. Les taux de PHE sont restés stables et dans la norme jusqu'à son entrée en maternelle (tableau), moment où l'enfant n'a plus suivi correctement son régime. A 3 ans, les taux mesurés étaient supérieurs aux normes recommandées pour l'âge avec une moyenne de 8,3 mg/dL au lieu de 5 mg/dL. Ces écarts alimentaires répétés ont contribué à une DI objectivée (QI à 64) et une prise en charge en enseignement spécialisé. A l'âge de 6 ans, on note une désorientation spatiale et une mauvaise coordination motrice. Son EEG reste normal.

A 16 ans, la patiente se rend dans un service d'urgence, présentant des symptômes d'allure psychotique évoluant depuis plusieurs mois : logorrhée, discours déstructuré, sentiment de persécution, agressivité verbale, hallucinations auditives et visuelles, soliloque. L'anamnèse développementale ne révèle rien de particulier, excepté l'impossibilité d'allaitement suite à la PKU. La grossesse était désirée et s'est bien déroulée. L'accouchement a eu lieu à terme et par voie basse. La marche, la parole et la propreté ont été acquises dans les normes selon la maman. L'anamnèse familiale révèle que le père et l'oncle de la patiente sont traités pour une psychose. La famille est d'origine maghrébine. Les parents sont cousins germains. La patiente est la dernière d'une fratrie de 3 enfants. Les autres membres de la famille ne présentent pas de pathologies neuropsychiatriques ou génétiques connues (figure).

Une hospitalisation en pédopsychiatrie est nécessaire, afin de réaliser le diagnostic différentiel entre les différentes affections connues : est-ce la PKU qui est déséquilibrée, la DI qui provoque ces symptômes ou une entrée précoce en schizophrénie ? Les taux de PHE, bien que toujours légèrement supérieurs aux normes recommandées lors de l'hospitalisation (14, 6 et 12,7 mg/dL), ne pouvaient pas causer un tel tableau clinique selon l'avis de la pédiatre spécialisée dans les maladies métaboliques qui nous avait référé la patiente. La DI étant légère et ayant permis à la patiente de rester intégrée au niveau scolaire, n'expliquait pas non plus de telles manifestations. L'examen clinique ne montrait rien de particulier, excepté une pâleur des téguments, tandis que l'examen neurologique mettait en évidence un ralentissement psychomoteur avec un EEG normal. La patiente a refusé la réalisation d'une imagerie cérébrale.

Surbase de l'avis pédiatrique spécialisé, de l'anamnèse familiale et de la symptomatologie d'apparition précoce, la conclusion de l'équipe pluridisciplinaire est la survenue d'un premier épisode psychotique aigu. Les symptômes ont pu être stabilisés grâce à un traitement par antipsychotique atypique (risperidone 1 mg 2x/jour puis paliperidone 6 mg 1x le matin).



A la suite de son hospitalisation, la patiente est suivie en consultation de pédopsychiatrie une fois par mois. Deux ans plus tard, un nouvel épisode aigu, similaire au premier survient (discours incohérent, agressivité verbale, délires, labilité de l'humeur). Ce nouvel épisode a nécessité une courte hospitalisation afin d'adapter le traitement médicamenteux (majoration de la paliperidone à 9 mg/jour). A nouveau, les taux de PHE étaient supérieurs à la norme recommandée mais ne pouvaient pas expliquer la symptomatologie observée selon les spécialistes.

DISCUSSION

Cette situation clinique illustre la complexité des diagnostics multiples : phénylcétonurie, déficience intellectuelle secondaire aux conséquences métaboliques de la PKU et psychose, d'origine mixte probable. Elle montre aussi la difficulté de la compliance au traitement sur le long court dans la population pédiatrique^{1,5,6}.

Les mariages consanguins restent courants dans la population maghrébine et on estime qu'environ 10 % de la population mondiale est issue de couple consanguin⁷. La fréquence de la mutation autosomale récessive de la PKU varie fortement en fonction de la situation géographique¹, alors que la prévalence des psychoses serait plus élevée en cas de consanguinité⁷. La patiente a hérité de ses parents les deux allèles récessifs de la PKU, donnant un génotype homozygote pour la mutation *G158S*. Aucun gène susceptible de provoquer une DI congénitale n'a été détecté chez cette patiente. La DI semble être la conséquence directe de la toxicité de la PHE sur le cerveau de l'enfant en développement^{1,3}. Concernant la psychose d'apparition précoce, deux explications sont possibles et complémentaires. Plusieurs

études ont décrit que la non compliance au régime pouvait donner des tableaux de psychose à l'âge adulte^{2,4}. La PKU mal équilibrée pourrait théoriquement expliquer cette décompensation inaugurale. Une deuxième hypothèse est que la patiente ait également reçu des éléments de susceptibilité génétique plurifactorielle de la psychose, par le biais d'autres mutations génétiques ou épigénétiques, présentent sur d'autres gènes.

Les pathologies pédopsychiatriques ont souvent des composantes héréditaires et environnementales. Le cas de cette patiente a demandé une compréhension fine et détaillée des manifestations symptomatiques. Plusieurs dimensions s'intriquaient : une DI avec des difficultés de compréhension et de communication conséquente, l'intolérance à la frustration, la mauvaise compliance chronique au régime alimentaire strict, la psychose, des facteurs environnementaux (niveau socio-économique faible, pathologie mentale d'un parent) et des implications génétiques multiples (double mutation autosomale récessive de la PKU et probablement des susceptibilités génétiques plurifactorielles de la psychose). La détection et la prise en charge précoce de la PKU ainsi qu'un régime strict sont indispensables pour maintenir la meilleure trajectoire développementale de ces patients^{1,5}. La clinique des patients présentant des diagnostics multiples est complexe. Chez les enfants et les adolescents, les suivis de longue durée, pédiatriques, diététiques et métaboliques représentent un véritable défi pour les équipes pluridisciplinaires⁶. La collaboration avec la famille et le médecin traitant est indispensable. La compliance au traitement dans les maladies chroniques reste un vrai challenge pour les patients et leur famille⁶. Un suivi pédopsychiatrique devrait être encouragé chez les patients souffrant de ce type de maladie métabolique,

ayant un impact sur la qualité de vie. Les études longitudinales sur le suivi des patients et leur risque de développer des conséquences neuropsychiatriques sont peu nombreuses, vu la rareté de la pathologie, alors que ces patients ont des facteurs de risques importants de développer des symptômes psychiatriques variés (anxiété, dépression, phobie, psychose)⁴.

CONCLUSION

Ce cas clinique complexe offre un panorama des différentes conséquences possibles d'une mauvaise adhésion au régime alimentaire dans la PKU. Il nous montre comment la pédopsychiatrie tente de prendre en charge de manière globale les enfants, en collaboration avec les différents acteurs du réseau (pédiatre, famille, médecin traitant).

Des recherches restent nécessaires dans plusieurs domaines : seuil idéal de PHE durant l'adolescence et à l'âge adulte ; intérêt de continuer ou non un régime spécifique à vie ; surveillance de la survenue de pathologie psychiatrique d'apparition tardive dans cette population et optimisation de la prise en charge globale des patients (médicamenteuse, psychiatrique et sociale). Les études génétiques sur les maladies psychiatriques se poursuivent, mais à l'heure actuelle bien que de nombreux gènes candidats aient été identifiés, les progrès à faire dans ce domaine restent importants. La transmission étant pluri-génique et multifactorielle, elle reste encore mal comprise.

Conflits d'intérêt : néant.

Remerciements : Nous remercions vivement le Pr Guillaume Smits du Service de Génétique médicale à l'Hôpital Erasme (ULB).

BIBLIOGRAPHIE

1. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A *et al.* Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):63-70.
2. Feillet F. Phénylcétonurie. *La Presse Médicale.* 2006;35(3):502-8.
3. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2017;121(1):1-8.
4. Bilder DA, Burton BK, Coon H, Leviton L, Ashworth J, Lundy BD *et al.* Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):155-60.
5. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults with PKU. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(2):91-101.
6. Lebrethon M-C, Philippart D, Rocour-Brumioul D. Le diabète de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):313-9.
7. Dahdouh-Guermouche A, Taleb M, Courtet P, Semaoune B, Malafosse A. Consanguinité, schizophrénie et trouble bipolaire. *Ann Med Psychol, revue psychiatrique.* 2013;171(4):246-50.

Travail reçu le 23 février 2021 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2021

CORRESPONDANCE :

O. VAN ORMELINGEN
Centre de Guidance
Rue Haute, 293 - 1000 Bruxelles.
E-mail : ode.van.ormelingen@ulb.be