

Au-delà des apparences

Document de position européen concernant le retentissement neurocognitif et la prise en charge de la PCU



LIVE
UNLIMITED

BIOMARIN™





Sommaire

Résumé des enjeux	2
Principaux appels à l'action en Europe	2
Personnes ayant contribué à l'élaboration du document	4
Professionnels de santé	4
Patients	5
Au-delà des apparences : introduction	5
Une maladie métabolique rare ayant un retentissement direct sur le cerveau	5
Définir le retentissement neurocognitif de la PCU	5
Comprendre et évaluer les conséquences psychosociales de la PCU	6
Analyse thématique de ces effets neurocognitifs et psychosociaux	7
Santé mentale et humeur	10
Concentration	11
Conséquences sociales	
En raison des effets subtils des symptômes neurocognitifs, les interactions sociales quotidiennes peuvent être plus difficiles	11
Les adolescents vivent difficilement ces obstacles avec la pression sociale, la construction de l'identité et le désir d'indépendance liés à cette période de la vie	12
Relations aux autres	14
Travail et scolarité	16
Glossaire	17
Ressources disponibles	17
Références	19
Clauses de non-responsabilité	21

Résumé des enjeux

Au premier abord, le diagnostic et la prise en charge de cette maladie rare qu'est la phénylcétonurie (PCU) semblent être clairement définis. Pourtant, la PCU est une maladie invisible, comportant de nombreux aspects qui ne sont pas physiquement perceptibles par l'entourage, ni même par les professionnels de santé en charge du patient. Grâce au dépistage néonatal, les patients atteints de PCU reçoivent désormais un diagnostic précoce et sont invités à suivre un régime alimentaire strict pauvre en protéines tout au long de leur vie.¹ Malgré ces progrès, ils subissent toujours les effets subtils mais invalidants de leur maladie, souvent seuls et en silence.

« La PCU comporte de nombreux aspects. Si nous nous focalisons uniquement sur l'aspect médical, nous passerons à côté des difficultés émotionnelles du patient. »

- Patient atteint de PCU, Italie

Les différents effets invisibles de la PCU affectent la vie des patients tous les jours et ce document de position cherche à en dessiner les contours. Ces effets peuvent être directement liés à des troubles neurocognitifs subtils et peu visibles tels que des difficultés de concentration ou une humeur déprimée,² ou encore des difficultés à suivre un traitement à vie dans le contexte familial, social ou professionnel.³ Ce document de position se concentre sur le retentissement de la PCU sur le cerveau ainsi que sur tous les aspects de la vie quotidienne des personnes atteintes par cette maladie.

La PCU est une maladie métabolique rare qui, chez les personnes atteintes, limite la capacité à dégrader les protéines. En l'absence de prise en charge, cela peut entraîner des effets toxiques cumulatifs sur le cerveau. Cette maladie touche environ 1 nouveau-né sur 10 000 en Europe.⁴ Les personnes atteintes de PCU sont souvent capables de gérer les variations de leurs taux de phénylalanine (Phe) de manière autonome et parviennent à mener une vie épanouie, aller à l'école et à l'université, avoir une carrière professionnelle et fonder une famille. Cependant, les conséquences invisibles liées aux effets délétères de la PCU sur le cerveau constituent un défi supplémentaire à relever pour les personnes atteintes, s'ajoutant à la difficulté de devoir gérer une maladie chronique à vie. Voici donc ce que nous souhaitons changer, au travers de ce document, en appelant à davantage de soutien et de financements afin d'aider les patients à mieux identifier et gérer les difficultés quotidiennes, telles que la dépression et l'anxiété.

« En y repensant, je dois admettre que la PCU m'a plus affectée que je ne voulais bien le dire quand mes taux de Phe étaient bas. »

- Patient atteinte de PCU, Allemagne

Ce document a été élaboré pour lutter contre le climat stigmatisant qui persiste concernant la santé mentale. Les troubles liés à la santé mentale en Europe constituent cependant un problème croissant qui tend à s'exacerber

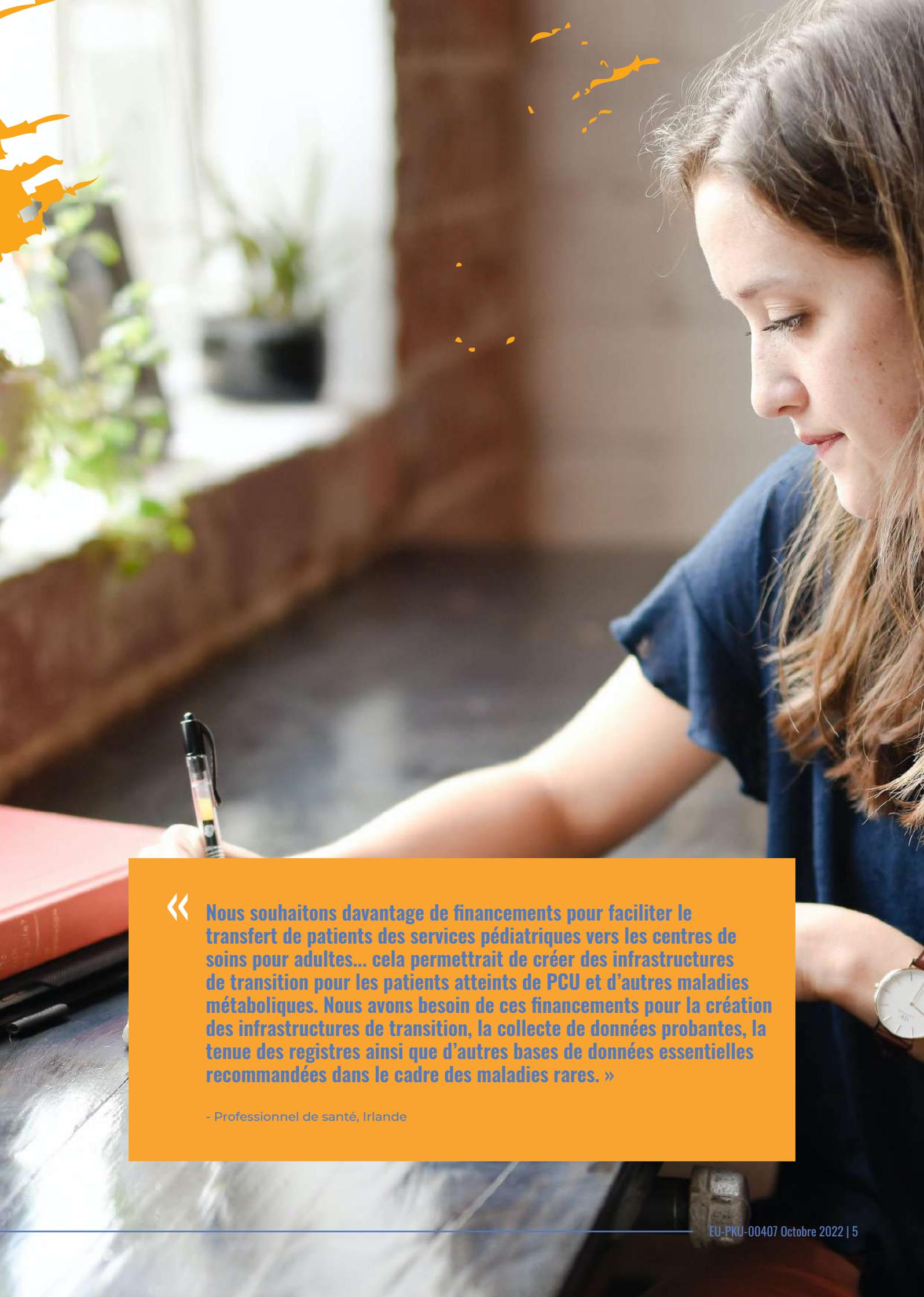
depuis quelques années en raison de facteurs extérieurs tels que la pandémie de COVID-19.⁵ Il faudra encore beaucoup de temps pour que les patients, à travers l'Europe, puissent parler ouvertement des conséquences de la maladie sur leur santé mentale, outre les symptômes physiques. Ce document a pour objectif de montrer que ces difficultés sont partagées par de nombreux patients et de souligner que la situation s'améliore dans de nombreux pays.

« J'ai eu beaucoup de chance de grandir dans un environnement dans lequel je pouvais parler ouvertement de ma PCU. Cela m'a beaucoup aidé lorsque j'étais enfant, car j'étais capable d'exprimer ce que je ressentais. Je n'ai pas honte de dire que je souffre d'une maladie génétique. »

- Patient atteint de PCU, Italie

Ce document s'inscrit dans la campagne « Live Unlimited » (une vie sans restrictions), qui a pour but de sensibiliser au sujet de cette maladie chronique, la PCU, et de soutenir tous ceux qui vivent avec la maladie pour que, ensemble, nous appelions les décideurs politiques à améliorer l'accès des adultes aux spécialistes et à un suivi régulier. Cette campagne regroupe des associations de patients à travers l'Europe, dont la liste est fournie dans les ressources disponibles à la fin de ce document. La campagne est organisée et financée par BioMarin en collaboration avec ces associations de patients.

Ce document s'appuie sur une revue complète de la littérature et des preuves actuellement disponibles concernant les effets neurocognitifs et psychosociaux de la PCU en Europe. Le document présente également les points de vue et les perspectives de plusieurs patients atteints de PCU et de médecins spécialistes à travers l'Europe, qui ont été interrogés dans le cadre de ce projet. Sur la base des informations ainsi collectées, la campagne Live Unlimited appelle les gouvernements et les responsables politiques à adopter en priorité quatre principales mesures d'action afin de répondre aux besoins mis en évidence dans ce document.



« Nous souhaitons davantage de financements pour faciliter le transfert de patients des services pédiatriques vers les centres de soins pour adultes... cela permettrait de créer des infrastructures de transition pour les patients atteints de PCU et d'autres maladies métaboliques. Nous avons besoin de ces financements pour la création des infrastructures de transition, la collecte de données probantes, la tenue des registres ainsi que d'autres bases de données essentielles recommandées dans le cadre des maladies rares. »

- Professionnel de santé, Irlande

Principaux appels à l'action en Europe

1 Les structures de services doivent établir des modèles de prise en charge pour apporter un soutien psychosocial et pratique à tous les patients atteints de PCU et permettre aux adolescents et aux adultes de parler de l'impact global de leur maladie avec des spécialistes formés. Pour améliorer l'accès des patients à ce soutien, l'état actuel et futur des structures de prise en charge doit être modélisé afin d'identifier les domaines les plus propices au déploiement d'incitations pour encourager la spécialisation des professionnels lors de leur formation. Cela pourrait passer par :

- **La généralisation de la présence de psychologues et de l'accès à leurs services.** Parmi les différentes spécialités, l'impact positif des psychologues, des neuropsychologues et des assistants sociaux a été notable, car il participe significativement à l'amélioration de la prise en charge et du bien-être des patients.⁶
- **L'accès régulier à un suivi de la santé mentale.** En raison du risque accru de troubles neurocognitifs et psychosociaux chez les patients atteints de PCU, un suivi régulier de leur santé mentale est nécessaire⁷, d'autant plus que les patients atteints de PCU, même avec une prise en charge précoce, peuvent ressentir des symptômes neurocognitifs qui peuvent passer inaperçus, tels que des difficultés sociales.⁸
- **Un financement et des ressources suffisantes pour que les médecins puissent assurer un suivi des patients une fois par an, tout au long de leur vie,**⁹ et en particulier pour améliorer la transition des soins chez les adolescents et s'assurer que les patients bénéficient d'un soutien neurocognitif adapté à leur vie d'adulte.
- **La mise en place d'incitations permettant aux spécialistes de rester dans un cadre professionnel** dans lequel ils pourront aider les patients atteints de PCU, ainsi que le passage en revue des incitations et programmes susceptibles d'encourager les médecins à se spécialiser dans des domaines d'expertise moins courants, mais dont les patients ont tant besoin.
- **La mise à disposition de ressources et de formations spécifiques pour les familles et les aidants des patients atteints de PCU,** qui restent la meilleure source de soutien au quotidien pour les enfants et adolescents souffrant de cette maladie.

2 Pour comprendre précisément l'impact de la PCU sur la concentration, l'humeur et la qualité de vie, et favoriser des discussions régulières à ce sujet, cette campagne appelle en outre à l'intégration d'outils existants ou de nouveaux outils permettant un dialogue instructif et constructif entre patients et médecins. Les responsables politiques, les médecins et les patients devront collaborer pour permettre l'intégration de ces outils dans les parcours de soins et les directives. Cela pourrait passer par :

- **L'examen et la redéfinition du parcours de soins,** en tenant compte du point de vue des patients et des médecins, et en donnant la possibilité à toutes les parties prenantes de proposer des domaines où l'utilisation de ces outils pourrait aider les patients à faire face à tous les aspects neurocognitifs de leur maladie.
- **La création de campagnes impliquant activement les patients pour faire connaître et faciliter le recours en confiance** aux services, outils et occasions à leur disposition permettant aux patients de discuter des divers aspects de leur maladie près de chez eux.
- **Le suivi de la qualité de vie liée à la santé dans le cadre de la prise en charge usuelle,** et des recherches supplémentaires concernant les outils appropriés – tels que les questionnaires permettant de cerner avec précision l'impact de la PCU sur la qualité de vie, y compris les aspects sociaux.¹⁰
- **Encourager et inciter les professionnels de santé** à identifier les difficultés auxquelles sont confrontées les familles et à prendre conscience des facteurs de risques liés à la baisse du bien-être des parents, pour permettre à la famille de mieux s'adapter et obtenir de meilleurs résultats en termes de santé.¹¹
- **Une évaluation régulière des progrès en termes de développement** afin d'identifier les déficits neurocognitifs et d'y répondre au moyen de thérapies adaptées.¹²

3

Il existe certaines périodes au cours desquelles l'impact neurocognitif de la PCU est accentué et peut ainsi affecter plus lourdement le travail, la vie quotidienne et les relations aux autres – par exemple, chez les jeunes adultes qui doivent apprendre à assumer eux-mêmes la gestion de la maladie ou chez les femmes atteintes de PCU qui sont enceintes. Ce document de position appelle les responsables politiques, les médecins et les patients à réexaminer les directives de prise en charge actuelles afin d'identifier à quels niveaux et de quelle manière des protocoles de soins individualisés permettraient de mieux soutenir les patients atteints de PCU. Ce document met aussi en lumière les effets positifs de certaines pratiques ayant émergé récemment lors de la pandémie de COVID-19, notamment le développement de la télémedecine. Ce document recommande que ces changements soient examinés par les patients, dans l'objectif de préserver les éléments favorisant l'accès aux soins. En pratique, cela pourrait passer par :

- **Encourager l'évolution vers des pratiques de prise en charge personnalisées de la PCU** en fonction des besoins du patient. Cela peut comprendre des taux cibles de Phe dans le sang définis au cas par cas, l'utilisation de nouveaux médicaments, la planification du suivi et la mise au point de stratégies visant à améliorer l'observance du traitement, ainsi que des bilans nutritionnels, des analyses de sang et des évaluations des fonctions neurocognitives plus détaillées.¹³
- **Introduire la définition des objectifs et les plans d'action dans le cadre du suivi et de la prise en charge** des adolescents, pour responsabiliser les patients lorsqu'ils prennent le relais de leurs parents pour gérer leur maladie. Les outils numériques constitueraient la meilleure solution.
- **Une analyse de l'impact de la télémedecine et des outils numériques réalisée par les patients** dans le but d'identifier les solutions à maintenir en période post-pandémique pour favoriser au mieux les soins individualisés, l'accès aux spécialistes, et améliorer le réseau de soutien.
- **Identifier et éliminer les obstacles en matière d'accès aux services**, notamment l'existence et la localisation des centres pour adultes, le coût des services et leur prise en charge par les assurances (le cas échéant), le niveau d'éducation et l'équilibre nécessaire entre vie professionnelle et gestion de la maladie. En étroite collaboration, les responsables politiques, les médecins et les associations de patients devront identifier et faire valoir les domaines où les ressources et les financements supplémentaires auraient le plus d'impact pour les patients qui en ont besoin.

4

Pour finir, il existe d'importantes lacunes concernant la compréhension des maladies rares et le niveau de priorité qui leur est accordé au sein des différents systèmes de santé nationaux en Europe, et la stigmatisation persiste, ce qui fait obstacle à une discussion constructive sur la prise en charge nutritionnelle, la santé mentale et la qualité de vie. Sans perdre de vue les besoins spécifiques liés à la PCU, les organisations et les médecins travaillant dans le domaine des maladies rares au sens large doivent aussi envisager de mutualiser leurs efforts pour être plus influents dans les domaines d'intérêt commun à améliorer. Ce document appelle aussi les responsables politiques et les gouvernements à réexaminer de toute urgence l'importance accordée aux maladies rares dans leur système de santé, avec notamment :

- **Des campagnes collaboratives** menées avec l'ensemble de la communauté des maladies rares pour identifier les difficultés communes et les objectifs à atteindre, notamment l'allongement de la durée des consultations pour les maladies chroniques ou l'accès à des psychologues.
- **Une augmentation des financements et une plus grande priorité** accordée par les systèmes de santé à la prise en charge des maladies rares, y compris un meilleur accès aux traitements pour les patients, des centres d'excellence et davantage de spécialistes.
- **Des campagnes pour aider les patients à mener une vie épanouie**, sans stigmatisation, avec des ressources et des ateliers animés par des pairs, aider les familles et les aidants à mieux soutenir les patients atteints de PCU, ainsi que des initiatives et partenariats publics visant à réduire la stigmatisation en milieu scolaire et professionnel, en particulier concernant le régime alimentaire, la santé mentale et les troubles cognitifs.
- **Des recherches informatives dirigées par les patients** sur le lien entre la cognition sociale, l'adaptation psychologique et la qualité de vie d'une part, et le contrôle optimal de la maladie, d'autre part.¹⁴ L'amélioration de la prise en charge pharmacologique et psychologique des symptômes psychiatriques pourrait atténuer les déficits cognitifs légers, en particulier dans les domaines de l'attention complexe et de la vitesse de traitement des informations.

Personnes ayant contribué à l'élaboration du document

Les groupes de patients impliqués dans la campagne Live Unlimited ont joué un rôle déterminant dans l'élaboration de ce document de position. Ils ont apporté des éclairages concrets et constructifs qui ont aidé à structurer ce document. Nous souhaitons remercier tous les participants de cette campagne, sans lesquels ce document n'aurait pu voir le jour.

Les entretiens ont été menés en Europe avec sept professionnels de santé et cinq personnes atteintes de PCU. Ces entretiens ont duré une heure et comportaient une série de questions destinées à cerner les points de vue individuels des personnes interrogées et à recueillir leurs avis sur les principales conclusions émanant de la revue de la littérature.

Les personnes interrogées ont été sélectionnées sur la base de leur expérience de la PCU au quotidien ou de leur expertise et de leur connaissance de la prise en charge des patients atteints de PCU en Europe. Une compensation financière leur a été versée pour le temps consacré aux entretiens.

Nous souhaitons remercier les personnes suivantes pour leur contribution à l'élaboration de ce document.

Professionnels de santé



Dr Kirsten Ahring
Diététicienne clinique, Hôpital universitaire de Copenhague



Pr Alvaro Hermida
Spécialiste des maladies métaboliques, Hôpital clinique universitaire de Santiago



Pr Karin Lange
Psychologue clinicienne, Centre hospitalier universitaire d'Hanovre



Dr James O'Byrne
Consultant généticien clinique/ biochimie, Hôpital universitaire Mater Misericordiae (MMUH)



Pr Andrea Pilotto
Professeur adjoint, Neurologie, Centre universitaire de Brescia



Dr Peter Reismann
Directeur du Centre ambulatoire des maladies métaboliques rares, Université de Semmelweis



Dr Julio Rocha
Professeur adjoint (diététicien), Nova Medical School

Patients



Antoine | Patient atteint de PCU



Eva | Patiente atteinte de PCU



LaI | Patiente atteinte de PCU



Michelle | Patiente atteinte de PCU



Nicolo | Patient atteint de PCU



Au-delà des apparences : introduction

Une maladie métabolique rare ayant un retentissement direct sur le cerveau

La PCU est une maladie métabolique chronique rare qui, chez les personnes atteintes, limite la capacité à dégrader les protéines et qui, en l'absence de prise en charge, peut entraîner des effets toxiques cumulatifs sur le cerveau. Cette maladie touche environ 1 nouveau-né sur 10 000 en Europe.⁴

La PCU a pour origine un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), une enzyme, ce qui entraîne des taux élevés de Phe dans le sang et le cerveau.⁹ Les taux élevés de Phe peuvent provoquer un dérèglement des taux de dopamine et de sérotonine, avec des effets néfastes sur l'humeur, l'apprentissage, la mémoire et la motivation. Cela est dû à des quantités anormales de neurotransmetteurs (des molécules de signalisation utilisées par les cellules du cerveau pour communiquer entre elles) et de Phe, entraînant des effets toxiques directs au niveau du cerveau. Ces modifications pourraient expliquer comment un taux élevé de Phe dans le sang peut altérer la façon de penser, de ressentir et d'agir des personnes atteintes de PCU.¹⁵

parmi lesquels l'obtention d'un fonctionnement neurocognitif et psychosocial normal,¹ cet objectif ayant servi de fil conducteur pour l'élaboration de ce document.

« Je n'ai jamais ressenti de symptômes, mais plutôt des émotions. Par exemple, je peux avoir tendance à me mettre en colère parfois, ou réagir différemment en fonction de mes taux de Phe. »

- Patient atteint de PCU, France

« En ce qui me concerne, je me sens souvent instable émotionnellement lorsque mes taux de Phe sont élevés... Je suis parfois plus sensible, plus irritable. Cela affecte vraiment mes émotions. »

Patiente atteinte de PCU, Turquie

Le contrôle des taux de Phe est essentiel pour les patients atteints de PCU, car l'augmentation prolongée de ces taux peut entraîner des effets indésirables tels que l'altération des fonctions exécutives (capacités mentales telles que la mémoire, le contrôle de soi et l'attention).¹⁶ Cependant, le principal traitement pour les patients atteints de PCU en Europe consiste à suivre un régime alimentaire strict pauvre en protéines tout au long de leur vie, qui, malheureusement, peut en lui-même faire peser une lourde charge sur les patients.¹ En conséquence, les directives européennes ont fixé des objectifs clairs pour le traitement des adultes,



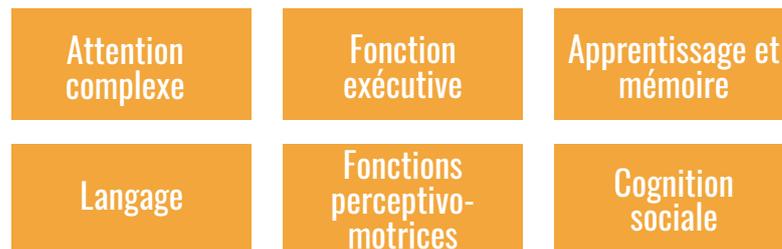
Définir le retentissement neurocognitif de la PCU

Il peut être difficile de déterminer, d'évaluer et de mesurer l'impact des troubles cognitifs car, intrinsèquement, ils affectent la personne dans sa façon de ressentir, de penser et de décrire ses symptômes. Le terme « cognitif » est utilisé en psychologie de façon générale pour désigner la pensée et d'autres processus associés en lien avec l'activité cérébrale. Le terme « neurocognitif » a été appliqué à ces différents processus pour souligner le fait qu'ils peuvent entraîner des symptômes mesurables et souvent sources de perturbations.⁶ Les troubles neurocognitifs peuvent aussi s'appliquer aux changements négatifs pouvant apparaître tout au long de la vie, ce qui signifie que les fonctions exécutives (FE) d'un patient peuvent décliner, alors que cela n'était pas le cas durant son enfance.² Cela peut concerner certains patients atteints de PCU, car les aspects neurocognitifs de la maladie peuvent avoir des conséquences sur le quotient intellectuel (QI), l'attention et le traitement de l'information.¹⁷

« C'est une question de cadrage, c'est ce que nous recherchons en psychologie. En règle générale, [les patients adultes atteints de PCU] disent avoir une bonne qualité de vie. Mais, en creusant, en allant dans les détails, vous réalisez soudain que, oui, il y a bien des troubles neurocognitifs. Y compris des difficultés liées au bien-être émotionnel. »

– Psychologue, Allemagne

Le groupe de travail sur les troubles neurocognitifs de l'Association américaine de psychiatrie a défini six domaines principaux de fonctions cognitives pour faciliter la description des troubles neurocognitifs :¹⁸



Comprendre et évaluer les conséquences psychosociales de la PCU

L'expression « caractéristiques psychosociales » est utilisée pour décrire le développement psychologique d'une personne en lien avec son environnement socioculturel.¹⁹ Les caractéristiques psychosociales peuvent inclure des difficultés face à certaines situations sociales, telles que :²



Les conséquences psychosociales de la PCU peuvent parfois se manifester par le fait que les patients ressentent de légères différences dans leurs fonctions exécutives (FE), telles qu'une diminution de la vitesse de traitement de l'information, des difficultés sociales ou émotionnelles, qui peuvent passer inaperçues pendant des années.² L'altération des fonctions exécutives peut affecter la capacité d'un patient à suivre un régime alimentaire essentiel à son traitement, ce qui va entraîner des conséquences psychosociales néfastes qui ne seront pas toujours visibles par son entourage.



Analyse thématique de ces effets neurocognitifs et psychosociaux

Ces deux symptômes sont liés. Les conséquences neurocognitives et les effets toxiques directs sur le cerveau ainsi que les conséquences psychosociales au quotidien d'une maladie chronique et rare nous donnent des indications sur l'orientation à suivre pour mieux prendre en charge et soutenir les patients. Cependant, ces termes n'ont de sens que si l'on en comprend réellement l'impact sur la qualité de vie.

Les cinq thématiques suivantes ont émergé lors des discussions avec les médecins et les patients atteints de PCU concernant la façon dont ces termes et connaissances issues de la littérature se traduisaient concrètement dans la pratique clinique et la vie réelle des personnes. Les sections suivantes de ce document présentent les principales découvertes, les conclusions et les données en lien avec chaque thématique.



Santé mentale et humeur



Concentration



Conséquences sociales



Relations aux autres



Travail et scolarité

Santé mentale et humeur

Les difficultés liées à la santé mentale se retrouvent partout en Europe

Bien que les termes de « santé mentale » puissent être interprétés différemment selon les pays en Europe, la bonne santé mentale peut être décrite généralement comme un état de bien-être permettant à une personne de faire face aux difficultés du quotidien et au stress de la vie, de travailler de façon productive et de participer à la vie de sa communauté.¹ Les troubles de la santé mentale peuvent être caractérisés par des symptômes tels que des difficultés liées aux pensées, aux émotions, au comportement ou aux relations avec les autres, et ces troubles sont extrêmement courants en Europe.

Cependant, la stigmatisation et les divergences de points de vue compliquent la définition des normes et des objectifs de prise en charge

Alors même que la prévalence des troubles de la santé mentale en Europe est bien documentée, les besoins en matière de prise en compte et de traitement de ces troubles restent insatisfaits. Selon un rapport de la Commission européenne de 2017, « malgré l'existence de traitements efficaces, environ 56 % des patients souffrant d'épisode dépressif majeur ne reçoivent aucun traitement ».²⁰

En 2015, 110 millions de personnes (12 % de la population européenne) souffraient de troubles de la santé mentale et 80 millions de personnes ont déclaré souffrir d'anxiété ou de dépression.²¹

Ce déficit de traitement peut en partie s'expliquer par les attitudes divergentes en Europe quant à la possibilité de parler librement de santé mentale. De nombreuses personnes qui auraient besoin d'un traitement pour l'anxiété ou la dépression en Europe ne le reçoivent pas, ou ne sont même pas diagnostiquées.²⁰ Lors des entretiens réalisés avec des patients et des médecins à travers l'Europe, un médecin hongrois a fait part de disparités significatives au sein de son pays concernant l'ouverture d'esprit au sujet de la santé mentale, les communautés urbaines étant davantage ouvertes à la discussion sur ce sujet, tandis que les communautés rurales subissaient plus fortement le poids de la stigmatisation. Inversement, un médecin suédois interrogé a expliqué que la santé mentale était un sujet abordé sans gêne et très librement dans son pays.

Comprendre les difficultés liées à la santé mentale et à l'humeur déprimée chez les patients atteints de PCU

Les personnes atteintes d'une maladie rare telle que la PCU peuvent souvent ressentir des difficultés liées à la santé mentale ou à une humeur déprimée. Selon une étude réalisée au Royaume-Uni en 2019 sur l'impact de la santé mentale sur la vie quotidienne des adultes atteints de PCU, étude unique en son genre, il a été estimé que 50 % des patients atteints de PCU, sur 286 répondants, présentaient des symptômes d'anxiété ou de dépression.²²

Cette observation a été confirmée par l'entretien avec un spécialiste des maladies métaboliques en Espagne, qui a décrit un nombre disproportionné de jeunes patients atteints de PCU auxquels des médicaments ont été prescrits pour gérer des symptômes psychologiques, notamment l'anxiété et la dépression. L'humeur déprimée a également été décrite par les patients atteints de PCU eux-mêmes. Lors d'un entretien, une patiente turque a décrit les effets que les taux élevés de Phe avaient sur elle, entraînant une instabilité émotionnelle, une sensibilité et une irritabilité exacerbées.

« Lorsque j'avais 13 ou 14 ans, au collège, je me rappelle que j'étais particulièrement sensible à certains moments. Je n'étais pas déprimée, mais de l'extérieur, on pouvait penser que j'étais déprimée tellement j'étais émotive. À certains moments, je pouvais vraiment m'énerver. »

– Patiente atteinte de PCU, Turquie

Ces symptômes s'expliquent en grande partie par les difficultés supplémentaires auxquelles les patients sont confrontés face à une maladie complexe, comme le stress et l'imprévisibilité, les consultations régulières dans différents établissements médicaux et, parfois, la gestion au long cours d'une maladie qui n'est pas toujours bien comprise par les autres.³

Un cercle vicieux qui exacerbe les troubles de la santé mentale et l'humeur déprimée

Pour les patients atteints de PCU, l'impact sur l'anxiété et la dépression est double :

- 1 Un effet direct de la PCU sur le cerveau, entraînant humeur déprimée, anxiété et dépression.
- 2 Les conséquences plus larges d'avoir à gérer une maladie chronique, engendrant l'apparition de facteurs dégradant la santé mentale.¹⁴

Les patients atteints de PCU peuvent présenter une dépression ou une anxiété due à plusieurs facteurs et, de ce fait, la cause initiale de ces troubles n'est pas toujours clairement identifiable. Bien que les causes des troubles de la santé mentale soient variées, de nombreux patients doivent gérer au quotidien les symptômes d'anxiété ou de dépression. La difficulté à comprendre les facteurs à l'origine des troubles de la santé mentale et de l'humeur a été identifiée par plusieurs médecins lors des entretiens et tous ont affirmé que ces symptômes étaient présents chez leurs patients. Un médecin espagnol a évoqué le fort impact social de la PCU, sur lequel nous reviendrons plus loin dans ce document, et a indiqué qu'il était « difficile de comprendre d'où vient le problème. Je pense que la maladie métabolique en est la cause principale... mais des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour comprendre ce qui se passe chez les patients. »

Tout cela signifie que l'impact de la PCU au quotidien est souvent invisible et que les patients doivent gérer ces symptômes en silence

Malgré ces symptômes, les patients réussissent souvent à contrôler par eux-mêmes leur taux de Phe et à mener une vie épanouie et autonome - aller à l'école et à l'université, avoir une carrière professionnelle et fonder une famille. Cependant, le fardeau invisible que font peser sur eux les problèmes de santé mentale et l'humeur déprimée constitue un défi supplémentaire à relever pour les personnes atteintes de PCU, s'ajoutant à la difficulté d'avoir déjà à gérer une maladie chronique tout au long de leur vie.

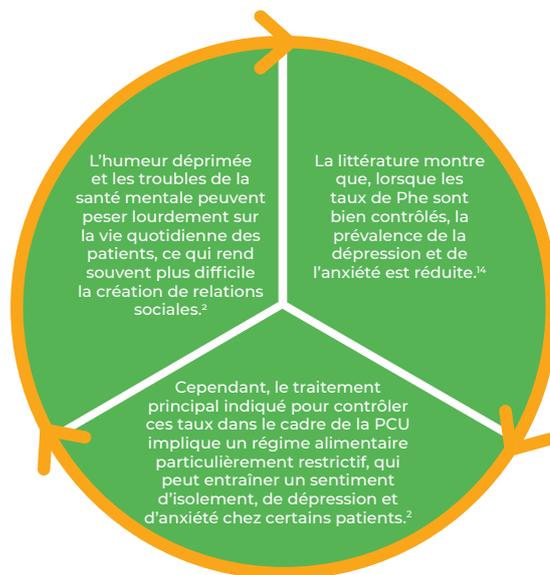


Schéma 1 : Le double impact de la PCU sur l'humeur

Dans une étude menée auprès de 92 patients en Italie, 30 % des patients ont dit avoir ressenti de la honte au sujet de leurs restrictions alimentaires et, par conséquent, avoir une vision négative de leur traitement.¹¹ Ce sentiment était reflété par le témoignage d'une patiente interrogée en Allemagne, qui a expliqué que « beaucoup de personnes atteintes de PCU ont honte d'aller chez le médecin ». Lors de son entretien, une diététicienne danoise a indiqué qu'il serait utile de disposer de données de recherches supplémentaires concernant le lien entre dépression, anxiété et PCU, « car le problème est de plus en plus préoccupant, pour nous tous... nous aurions besoin de comprendre l'impact réel de la PCU, de savoir si nous pouvons en faire plus pour éviter ça... Pouvons-nous leur parler, pouvons-nous faire en sorte qu'ils se sentent mieux face à leur maladie ? »

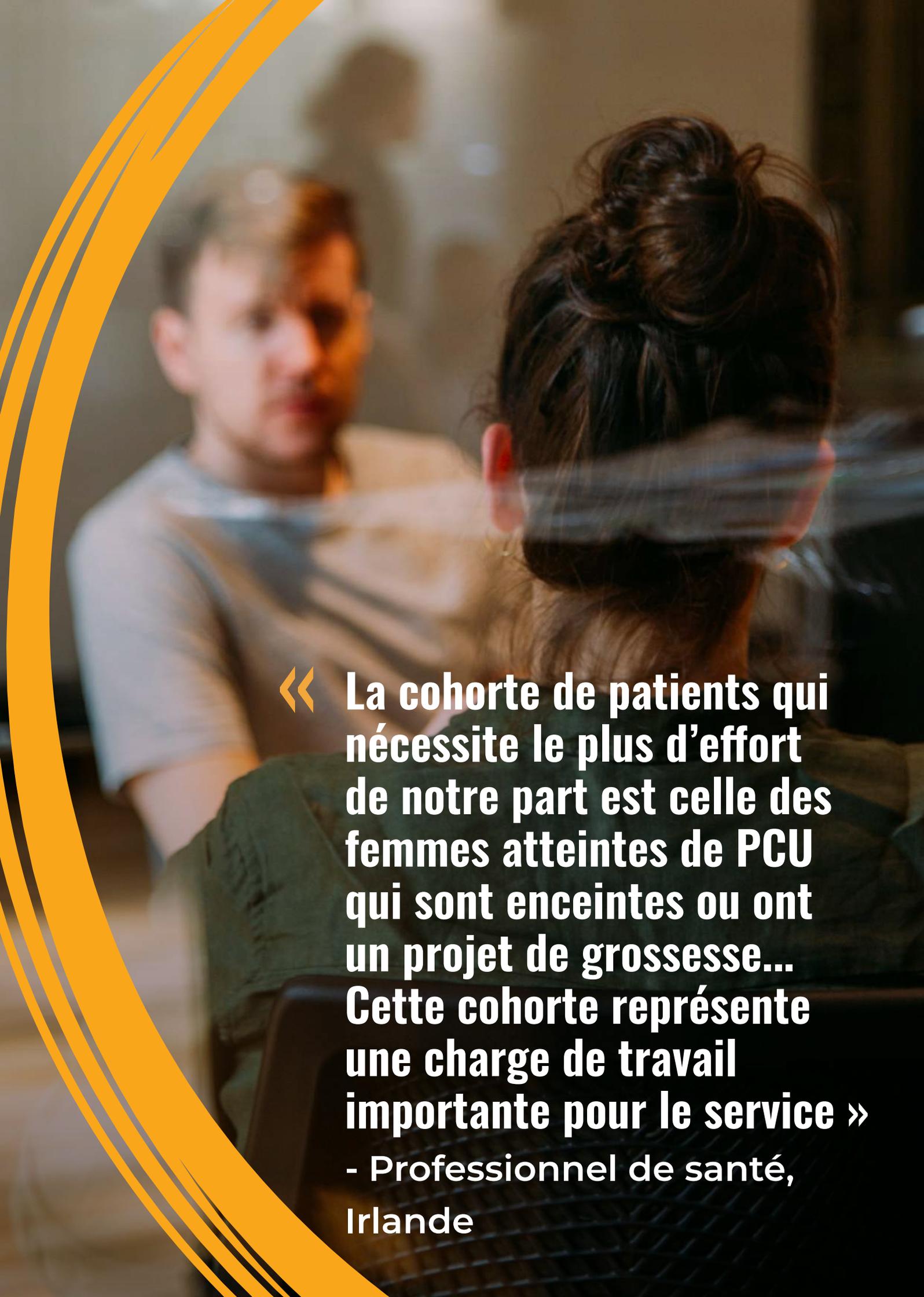
« La PCU ne m'a jamais empêché de faire ce que je voulais. Quand j'étais à l'université, je vivais seul dans un appartement. J'ai pu expérimenter la vie active. »

- Patient atteint de PCU, Italie

L'impact des troubles de la santé mentale et de l'humeur déprimée est exacerbé encore davantage par la nécessité de se concentrer sur la gestion des aspects plus évidents d'une maladie chronique et des les gérer. Selon un spécialiste en médecine interne en Hongrie, « comme [les patients atteints de PCU] sont concentrés sur la gestion de la maladie au quotidien, ils n'ont ni le temps ni l'énergie de s'occuper de leur santé mentale. Les problèmes du quotidien sont déjà assez difficiles à gérer. » Une patiente turque a confirmé cette observation : « Plus on avance en âge, plus les journées sont remplies... On n'a pas beaucoup de temps pour penser à soi... c'est difficile d'être attentif en permanence [à la gestion de la maladie]. »

L'impact sur l'humeur et la santé mentale est souvent négligé et n'est pas évoqué ouvertement, ni avec les amis et la famille, ni avec les professionnels de santé. Les patients peuvent alors s'isoler davantage, reflet d'une culture dans laquelle les symptômes de ce type sont gérés en silence. À cause de ces non-dits, beaucoup de patients n'identifient pas ces facteurs comme étant des symptômes de leur maladie,²³ ce qui signifie qu'ils ne bénéficient pas du soutien psychologique approprié.





« La cohorte de patients qui nécessite le plus d'effort de notre part est celle des femmes atteintes de PCU qui sont enceintes ou ont un projet de grossesse... Cette cohorte représente une charge de travail importante pour le service »
- Professionnel de santé, Irlande

L'impact de la PCU en termes d'anxiété, d'humeur et de dépression peut complexifier les choses à certaines étapes importantes de la vie, comme lors de la grossesse

Selon une étude réalisée auprès de 300 femmes atteintes de PCU en Irlande, 73 % d'entre elles ont exprimé des inquiétudes, des craintes ou une détresse au sujet de la grossesse et deux tiers des femmes qui avaient déjà connu au moins une grossesse ont indiqué que la PCU avait rendu leur grossesse plus stressante et plus difficile.²⁴ Ce stress semble avoir pour origine deux facteurs interdépendants : la peur de nuire à leur bébé et la crainte de ne pas arriver à suivre un régime strict pendant la grossesse.²⁴

L'impact significatif sur la santé mentale était également présent post-partum, 48 % des femmes s'étant senties tristes ou déprimées et 41 % ayant souffert de dépression.²⁴ Un médecin irlandais interrogé a évoqué les tensions sur les ressources hospitalières liées à la prise en charge des grossesses chez les patientes atteintes de PCU, qui nécessitent souvent une hospitalisation lorsque leur maladie devient difficile à gérer en parallèle de la grossesse.

Tout comme il est très compliqué pour les adolescents de respecter un régime alimentaire strict tout en assumant les nouvelles responsabilités d'une vie d'adulte, 33 % des femmes devenues mères ont indiqué qu'elles n'arrivaient pas à gérer leur PCU tout en devant s'occuper de leur bébé.²⁴

Des non-spécialistes se retrouvent souvent contraints de prendre en charge les difficultés émotionnelles des patients

La nécessité d'une prise en charge des patients atteints de PCU par une équipe pluridisciplinaire a été clairement démontrée et la campagne Live Unlimited et ses partenaires appellent depuis longtemps à un accès à des équipes pluridisciplinaires, incluant un psychologue, pour les patients adultes en Europe. Mais dans les faits, nous sommes loin de la perfection.

En 2010, une enquête européenne réalisée auprès de patients atteints de PCU a montré que seuls 12 % des patients avaient accès à une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins spécialistes, de nutritionnistes, d'infirmiers spécialisés, de psychologues et de biochimistes cliniques.²⁵

Lors de l'élaboration de ce document, nous avons constaté qu'une bonne part des médecins interrogés qui n'étaient pas spécialistes en psychologie se retrouvaient à devoir prendre en charge eux-mêmes les difficultés émotionnelles de leurs patients, en dépit de leur absence de formation et de qualification dans ce domaine.²⁵ Le manque d'accès à des psychologues a été confirmé par plusieurs médecins au cours des entretiens, lesquels ont souvent exprimé leur frustration et ont dû trouver diverses solutions pour faire face à ce problème. Un médecin hongrois a expliqué qu'il devait se limiter à aider les patients à gérer les aspects strictement médicaux de la maladie, se trouvant dans l'incapacité de les orienter vers un spécialiste susceptible de les soutenir face aux difficultés liées à leur vie sociale. Ainsi explique-t-il : « Nous sommes des médecins, nous ne sommes pas des assistants sociaux et, malheureusement, nous ne disposons ni d'un infirmier formé pour prendre en charge les difficultés sociales ni d'une autre personne susceptible de les aider dans leur vie privée ou sociale. Nous devons nous concentrer sur les aspects médicaux de leur maladie. » À l'inverse, une diététicienne clinique au Danemark a raconté qu'elle offrait souvent à ses patients une prise en charge plus globale, y compris ce soutien émotionnel tant recherché, en plus des conseils nutritionnels relevant de ses compétences.

Un des médecins interrogés, spécialiste en médecine métabolique, a décrit un nombre extrêmement élevé de patients atteints de PCU souffrant de dépression ou d'anxiété, représentant « une charge de travail monumentale pour un psychologue à temps partiel ».

Selon ce médecin, « même si nous sommes en mesure de dispenser un soutien psychologique clinique (un psychologue exerce à temps partiel au sein du service) dans le centre pour adulte, cela n'est pas suffisant ». Il a ensuite expliqué qu'idéalement, « les patients, lorsqu'ils éprouvent des difficultés ou de l'anxiété, devraient avoir accès quotidiennement à un service de consultations sans rendez-vous. »
– Médecin spécialiste du métabolisme, Irlande

Concentration

L'impact de la PCU sur la concentration reste le symptôme neurocognitif le plus courant

De très nombreuses études montrent que les difficultés de concentration comptent parmi les impacts neurocognitifs de la PCU les plus fréquemment cités. Selon plusieurs études, les taux élevés de Phe, lorsqu'ils le sont de manière prolongée, peuvent avoir des conséquences négatives sur les fonctions cognitives, notamment la concentration et le temps de réaction.^{26, 27}

Les patients parlent de « cerveau embrumé » pouvant se manifester et affecter les fonctions exécutives

Les patients atteints de PCU décrivent souvent des symptômes de « cerveau embrumé », ce qui affecte leurs capacités de concentration. Les recherches ont montré que les patients atteints de PCU ont davantage de difficultés à mémoriser, résoudre des problèmes et élaborer des stratégies, en comparaison de la population générale.²⁸ Même les patients dont les taux de Phe sont mieux contrôlés peuvent avoir du mal à se concentrer.²⁷

Plusieurs spécialistes ont pu observer et décrire les effets de la PCU sur la concentration des patients. D'après un spécialiste hongrois en médecine interne, si la plupart des patients peuvent, en apparence, ressembler à n'importe quelle autre personne en Hongrie, certains d'entre eux présentent toutefois des problèmes de concentration et un QI plus faible par rapport à la population moyenne. Les autres symptômes qu'il a pu observer comprennent des difficultés au niveau des capacités motrices et des fonctions exécutives.

Dans une enquête sur les attentes à l'égard des nouveaux traitements, 43 % des répondants ont indiqué espérer un traitement capable de soulager leurs sensations de cerveau embrumé.²⁹

Des répercussions invisibles qui échappent à toute surveillance

Les troubles de la concentration peuvent avoir des répercussions sur la vie quotidienne et le développement. Les résultats des recherches dans ce domaine sont essentiels pour découvrir comment prendre efficacement en charge, soulager et réduire les troubles neurocognitifs. S'ils ne développent pas de bonnes capacités de concentration, d'attention et de mémorisation, les patients auront des difficultés à assumer les responsabilités liées à la vie d'adulte, notamment trouver et garder un emploi, gérer

l'argent, fonder une famille et conduire.^{2,30} Cependant, en l'absence de tests normalisés pour évaluer l'impact de la PCU sur la qualité de vie, les aspects connexes de la maladie au quotidien et les répercussions liées aux symptômes resteront invisibles et continueront d'échapper à toute surveillance.

Un patient interrogé se souvient d'un professeur qui déambulait dans la classe et s'arrêtait brusquement pour interroger un élève au hasard. Comme ce patient avait du mal à suivre en cours et qu'il devait souvent revoir ses notes après les cours pour rattraper, cette méthode d'enseignement le mettait en difficulté et générait de l'anxiété.

Patient suédois atteint de PCU décrivant comment, même s'il n'avait jamais considéré ses difficultés de concentration comme un lourd fardeau, il avait été obligé d'écrire à son professeur pour lui expliquer qu'il lui était difficile de se concentrer sur une longue durée.

Au cours de la dernière décennie, notre compréhension des effets de la PCU sur le cerveau a évolué, et certains troubles cognitifs sont dorénavant considérés comme des caractéristiques inhérentes à la PCU, et non comme des effets secondaires dus à une mauvaise observance du régime alimentaire. Comme le souligne un médecin en Italie, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'impact des fluctuations des taux de Phe sur la concentration.

Même si les patients parviennent à bien contrôler leurs taux de Phe grâce à leur régime alimentaire et à limiter les sensations de cerveau embrumé, le risque d'humeur déprimée, d'anxiété et de troubles de l'attention reste élevé à l'âge adulte. Des recherches spécifiques menées sur ces symptômes pourraient bien permettre de découvrir de nouvelles options thérapeutiques permettant de soulager ces symptômes plus efficacement qu'ils ne le sont aujourd'hui avec le régime alimentaire.¹⁴



Beautiful,
free photos.
© 2014 by [unreadable]

Conséquences sociales

En raison des effets subtils des symptômes neurocognitifs, les interactions sociales quotidiennes peuvent être plus difficiles

Mener une vie normale avec la PCU peut s'avérer difficile, surtout du fait de la nécessité de respecter un régime alimentaire très restrictif et de surveiller constamment les taux de Phe. Des rapports montrent que même les patients atteints de PCU ayant reçu un diagnostic précoce et une bonne prise en charge peuvent rencontrer des difficultés sociales et émotionnelles pouvant passer inaperçues pendant des années,² et l'impact de ces difficultés est généralement considéré comme un sujet lié à la qualité de vie. L'entretien avec une patiente turque rend compte de cela. Elle explique : « J'essaie toujours d'être attentive. Alors je me sens fatiguée. Et quand je suis fatiguée, je commence à paniquer et je me demande : Est-ce que mes taux de Phe sont élevés ? C'est un cercle vicieux. »

Selon une étude, même si les patients accordent beaucoup d'importance aux interactions sociales, ils reconnaissent aussi que leur humeur peut avoir des conséquences sur leur capacité de sociabilisation.¹¹ Une étude italienne a montré que les taux de Phe influent régulièrement sur l'humeur des patients :



25 %
ont rapporté une fatigue



14 %
ont rapporté une irritabilité
(n = 16 ; 14 %)



13 %
ont rapporté des sautes d'humeur
(n = 14 ; 13 %).²³

n = 111

Les entretiens réalisés auprès des médecins ont permis de dégager plusieurs axes de réflexions pour évaluer et mesurer précisément l'impact de la maladie sur la qualité de vie, mais ces pistes ne sont pas encore incluses dans les recommandations de routine de tous les pays. Par exemple, selon les recommandations d'un spécialiste en médecine interne en Hongrie, les atteintes neurocognitives chez les patients atteints de PCU devraient être mesurées de deux façons. D'abord de façon ponctuelle, lorsque les patients signalent des problèmes spécifiques qui aboutissent à une discussion plus générale sur les difficultés auxquelles ils doivent faire face. Ensuite, de façon plus formelle, à l'aide de la batterie automatisée de tests neuropsychologiques de Cambridge (CANTAB). Cet outil peut être utilisé tous les cinq ans pour mesurer l'humeur des patients, ainsi que d'autres symptômes neurologiques, ce qui permet d'évaluer l'évolution des symptômes au cours du temps. En outre, selon un autre médecin interrogé en Espagne, l'utilisation d'outils de surveillance en temps réel au sein des hôpitaux serait utile pour étudier la relation entre les taux de Phe et les symptômes neurocognitifs constatés.

La difficulté de gérer une maladie chronique vient accroître le stress et la difficulté de la vie sociale

Si l'impact neurocognitif de la PCU peut directement entraîner des difficultés sociales, ces difficultés peuvent également résulter du fardeau plus général que fait peser la gestion d'une maladie chronique, rare et impliquant un régime alimentaire restrictif, comme la PCU. Par exemple, les patients atteints de maladies rares disent souvent se sentir isolés car contraints de vivre avec une maladie que les personnes de leur entourage ont du mal à comprendre. Dans une récente enquête, plus de 50 % des répondants souffrant d'une maladie rare ont dit faire face à un isolement, vis-à-vis de leur famille ou de leurs amis, dû à leur maladie ou amplifié par celle-ci.³¹ Dans cette même enquête, les patients admettaient être fatigués d'expliquer leur PCU à leurs amis ou collègues et, de ce fait, préféraient souvent éviter purement et simplement les interactions sociales.³¹

Parler de la PCU peut générer de la gêne et nuire à l'estime de soi

Comme expliqué précédemment, même si les aspects psychosociaux de la PCU peuvent être limités par le contrôle des taux de Phe, le programme de prise en charge pour le patient repose principalement sur un régime alimentaire restrictif à vie, qui peut souvent conduire à un sentiment d'isolement social et d'exclusion, car la nourriture est au cœur des interactions sociales. Ce sentiment peut être particulièrement présent lors de certains événements sociaux, par exemple au restaurant, lors de fêtes ou en voyage d'affaires. Même si l'on prête davantage attention aux maladies liées à l'alimentation depuis quelques années, pour les personnes souffrant de maladies rares telles que la PCU, la possibilité d'aborder le sujet des besoins alimentaires dans un contexte social, sans être stigmatisé et en se sentant compris, n'est toujours pas une réalité dans la plupart des pays d'Europe.

Dans une étude au Royaume-Uni, des patients atteints de PCU ont rapporté que leur traitement représentait une source majeure de gêne, de contrariété et de frustration, ce qui aboutissait souvent à une mauvaise observance du régime alimentaire pour beaucoup d'entre eux.²² De même, selon une étude italienne, les patients qui ne respectaient

pas leur régime alimentaire ont rapporté que ce manque d'observance était dû à la détresse émotionnelle provoquée par le sentiment d'être différents des autres lors de la vie en société.²³

Ce constat transparaissait dans plusieurs de nos entretiens. Une diététicienne clinique au Danemark a décrit lors de son entretien que « on nous dit souvent que [les adolescents atteints de PCU] se sentent mal à l'aise lorsqu'ils doivent prendre leur complément alimentaire d'acides aminés au lycée. Ils sont gênés. » Cela a été confirmé par une psychologue en Italie, qui a constaté que les patients atteints de PCU parlaient souvent de leur PCU comme d'une allergie pour éviter d'avoir à donner des détails sur leur maladie. Elle recommandait de « concentrer fortement les efforts sur l'estime de soi » pour soutenir ces patients.

Ainsi, de nombreuses personnes atteintes de PCU se retrouvent dans une situation délicate où elles éprouvent des difficultés sociales en raison de l'impact neurocognitif de la maladie, mais où la stratégie la plus courante pour limiter cet impact neurocognitif (un régime alimentaire strict pour réguler leur taux de Phe) peut elle-même exacerber le sentiment d'anxiété et d'isolement social déjà ressenti.





« Je pense que je n'ai pratiquement jamais rencontré quelqu'un qui avait la moindre idée de ce qu'est la PCU. Tout au plus, c'est peut-être arrivé une ou deux fois dans ma vie. »

« Avant le traitement, je devais lutter chaque jour. Manger à la cantine, au restaurant, se sentir exclue des activités sociales. »

- Patiente atteinte de PCU, Suède

Les adolescents vivent difficilement ces obstacles avec la pression sociale, la construction de l'identité et le désir d'indépendance liés à cette période de la vie

Lors de la transition de la prise en charge pédiatrique vers les centres pour adultes, de nombreux adolescents peuvent éprouver davantage de difficultés à vivre leur vie sociale et à établir des relations avec les autres en raison de leur PCU. Cela peut s'expliquer par la perte de contrôle métabolique souvent observée dans cette tranche d'âge ou par des facteurs situationnels liés à la difficulté de suivre un régime thérapeutique strict durant cette période compliquée de la vie. Une patiente suédoise a révélé qu'elle n'avait jamais parlé de l'impact neurocognitif de la PCU à d'autres personnes, à l'exception de ses parents. Cette même patiente a expliqué que cela avait été particulièrement stressant pour ses parents de porter le « fardeau » de sa PCU sur leurs épaules, et que l'incertitude concernant l'évolution future de sa maladie était la principale cause de ce stress. Une autre patiente, en Allemagne, a dit regretter de s'être opposée à ses parents concernant les restrictions alimentaires qu'ils lui « imposaient », car ils voulaient juste ce qu'il y a de meilleur pour elle.

Tout comme les autres personnes du même âge, les adolescents atteints de PCU sont confrontés à la pression sociale et au désir d'indépendance, ce qui peut entraîner un manque d'observance de leur traitement.⁷ Ce comportement peut être adopté afin de réduire le sentiment de stigmatisation sociale que les adolescents associent à leur PCU, mais il peut également exacerber certains des symptômes comportementaux auxquels ces patients doivent faire face à cause de taux de Phe mal contrôlés. Des études ont montré que, lors du passage à l'âge adulte, l'observance thérapeutique diminue significativement à cause du désir d'indépendance et d'émancipation vis-à-vis du contrôle parental, de facteurs sociaux et de difficultés organisationnelles.⁷

Selon une étude, 61,5 % des adultes avaient un mauvais contrôle métabolique, contre seulement 25,5 % des enfants.²⁹

Le désir de « normalité » entraîne un comportement de rébellion chez les adolescents vis-à-vis de leur prise en charge et beaucoup sont « perdus de vue », échappant au suivi clinique, durant cette période critique

En Europe, de nombreux adultes atteints de PCU sont soit « perdus de vue » lors de la transition entre les services pédiatriques et les centres pour adultes, soit contraints de poursuivre leur suivi dans des services pédiatriques, qui ne sont plus adaptés.³² Une étude italienne réalisée en 2020 a montré que les adultes souhaitaient vivement être pris en charge dans des services distincts des services pédiatriques et a suggéré que cela pourrait encourager les patients non observants à suivre leur traitement.²³ Lors d'un entretien, une psychologue allemande a qualifié cette situation, conduisant les patients de plus de 18 ans à être perdus de vue, de « contraire à l'éthique ». Chez ces patients, le taux d'observance thérapeutique est généralement faible et le risque de développer des comorbidités est accru, nécessitant des contrôles réguliers.³² Interrogée, cette même personne a décrit à quel point nombre des adolescents qu'elle suivait « en avaient marre de leur PCU » et étaient de ce fait réticents à suivre leur traitement.

Au cours d'un autre entretien, un patient a décrit les lourdeurs administratives qu'impliquait le processus de transition des structures de soin pour adolescents (étudiants) vers les centres

pour adultes. Ils ne reçoivent aucune aide ni information sur ces procédures en amont, et ce genre de situation peut générer un stress considérable pour les jeunes adultes atteints de PCU.

« Ils espèrent simplement que s'ils arrêtent d'y penser, s'ils arrêtent de suivre leur régime thérapeutique, alors la maladie disparaîtra. Mais bien sûr, ce n'est pas le cas, elle ne fera que s'aggraver. »

– Professionnel de santé, Allemagne

Une patiente avait expliqué à ce médecin qu'elle commençait à se sentir mieux mentalement lorsqu'elle arrêtait de suivre son régime thérapeutique car elle n'avait plus à penser à sa maladie en permanence.

On constate de grandes différences à travers l'Europe en ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de PCU lorsqu'ils atteignent l'âge adulte (généralement fixé à 18 ans en Europe). Par exemple, en Italie, la communauté médicale n'a pas encore déterminé quels types de spécialistes devraient prendre en charge les patients adultes atteints de PCU, alors qu'au Danemark, un centre unique est équipé pour venir en aide aux patients tout au long de leur vie.

Les patients adultes atteints de PCU doivent encore affronter une difficulté supplémentaire : l'incertitude et l'inquiétude croissante concernant leur avenir, en particulier lors de la transition des centres pour adultes vers les services de soins gériatriques. Dans la plupart des pays européens, la transition vers les soins gériatriques se fait à l'âge de 65 ans, principalement parce que cela correspond à l'âge du départ en retraite.³³ La première génération de patients adultes atteints de PCU ayant reçu un traitement précoce (c'est-à-dire les premiers à avoir bénéficié d'un dépistage néonatal et d'une prise en charge à vie de la PCU) commence à atteindre la cinquantaine en Europe. À ce jour, il existe peu de recherches exploratoires sur le parcours de soins gériatriques.

Les chercheurs sont aussi préoccupés par l'absence de connaissances concernant les effets des taux élevés de Phe sur le cerveau vieillissant, les données disponibles à ce sujet étant limitées.³⁴ Selon une étude réalisée à partir d'évaluations neuropsychologiques chez les adultes atteints de PCU, les troubles neurocognitifs sont particulièrement présents chez les sujets adultes plus âgés. Cependant, dans cette étude, les patients désignés comme « plus âgés » avaient une trentaine d'années, ce qui montre qu'il existe de sérieuses lacunes dans les recherches scientifiques qu'il est urgent de combler car les patients atteints de PCU vieillissent.³⁵

Plusieurs personnes interrogées ont exprimé leurs inquiétudes sur la façon dont les choses se passeront lorsqu'ils vieilliront avec leur PCU. Par exemple, un patient italien a décrit « la grande inconnue du processus de vieillissement pour les patients atteints de PCU. Les données cliniques existantes nous parlent de ce que sera la vie d'un adulte. Ensuite, c'est la grande inconnue... on ne sait pas grand chose du processus de vieillissement avec la maladie ». Par ailleurs, plusieurs patients se sont dits « curieux de voir comment sera la vie à 80 ou 90 ans ».

« Ils espèrent simplement que s'ils arrêtent d'y penser, s'ils arrêtent de suivre leur régime thérapeutique, alors la maladie disparaîtra. Mais bien sûr, ce n'est pas le cas, elle ne fera que s'aggraver. »

– Professionnel de santé, Irlande

Relations aux autres

Avec l'incompréhension, l'incrédulité et les difficultés de concentration, il peut être plus difficile de tisser des relations.

Les relations personnelles, professionnelles et familiales épanouies constituent une source de soutien, de joie et de stabilité pour chacun d'entre nous, que nous vivions ou non avec une maladie rare. Cependant, selon une enquête EURORDIS réalisée en 2017 auprès de 2 689 patients atteints de maladies rares, 70 % des personnes interrogées déclaraient avoir des difficultés à entretenir une vie sociale et à tisser des relations à cause de leur maladie rare, et 43 % ont indiqué avoir des problèmes de communication avec les autres.³¹ Selon une étude, les patients atteints de maladies rares (autres que la PCU) déclaraient que l'incompréhension et l'incrédulité des autres vis-à-vis de leur maladie étaient l'un des causes principales de leurs difficultés interpersonnelles.²⁴

Autre difficulté pour les patients atteints de PCU, certaines conséquences neurocognitives associées à la PCU, telles que les troubles de la concentration et la réduction de la vitesse de traitement de l'information, peuvent être un frein à la création de relations interpersonnelles,² même chez ceux qui reçoivent un traitement depuis la naissance.

Par exemple, l'analyse de Bilder concernant les troubles et symptômes psychiatriques liés à la PCU a montré que même les enfants ayant reçu un traitement précoce pour leur PCU présentaient des aptitudes sociales réduites. Dans le même article, des problèmes d'isolement social, de repli sur soi et de manque d'autonomie ont également été rapportés chez les adultes ayant bénéficié d'un traitement précoce pour la PCU.¹⁶ Ces symptômes peuvent conduire à des difficultés lorsqu'il s'agit de créer et d'entretenir des relations solides. Des recherches supplémentaires dans ce domaine, bien que très limitées, ont suggéré que les difficultés à tisser des relations résultaient des symptômes neuropsychologiques, comportementaux et sociaux imputables à la PCU, que certains patients expérimentaient tout au long de leur vie.¹⁴

Parce qu'ils semblent « normaux » en apparence, il peut être très compliqué pour les patients d'expliquer, de justifier leur maladie ou de prendre les devants pour en parler

Comme beaucoup de maladies rares, la PCU est une maladie invisible, avec des symptômes et des comorbidités qui ne sont pas toujours perceptibles par les autres. Certains patients font état de difficultés relationnelles dues à un manque de reconnaissance de la maladie par les autres et expliquent qu'ils se sentent parfois incompris ou scrutés par ces personnes.²²

« J'ai l'impression que, peut-être, mon [anxiété] est moins intéressante pour les autres que si j'avais un symptôme physique visible qui, lui, les intéresserait. Si je ressens un peu plus d'anxiété générale, j'ai le sentiment que ça ne vaut pas la peine d'en parler aux gens que je ne connais pas bien. »

- Patiente atteinte de PCU, Suède

Les réseaux de soutien jouent un rôle essentiel dans l'observance du traitement

Les patients adolescents et adultes peuvent se sentir davantage isolés lorsqu'ils assument seuls la responsabilité de la gestion de leur maladie et qu'ils ne peuvent pas compter sur leur famille, leurs amis ou leurs réseaux sociaux pour les soutenir.²³ Dans ces circonstances, suivre un traitement, quel qu'il soit, peut se révéler particulièrement difficile, et des études ont montré que le soutien de la famille ou des amis peut favoriser l'observance thérapeutique.¹¹ Les taux plus élevés d'observance du traitement pendant l'enfance montrent que le soutien et l'implication des parents dans la prise en charge de la maladie sont essentiels pour la plupart des patients atteints de PCU.¹¹

« Le rôle des proches et des parents, dans les premières années, est absolument essentiel. J'ai l'impression qu'aujourd'hui, ils ne sont pas du tout aidés par les institutions dans la gestion de leur quotidien, qui est particulièrement affecté par ce lourd fardeau (avec, parfois, plusieurs enfants atteints de PCU dans la même famille). »

- Patient atteint de PCU, France

Même s'il est établi que certains effets neurocognitifs et psychosociaux peuvent être améliorés par l'observance du traitement, cela peut être très difficile. La littérature a montré que l'observance thérapeutique nécessite de la part du patient d'être capable de planifier les choses efficacement, d'exercer un contrôle de soi et de résister à la tentation des écarts alimentaires,¹⁶ et tous ces aspects peuvent être encore plus difficiles lorsque les fonctions exécutives sont altérées, ou encore lorsqu'il s'agit d'entretenir une vie sociale et de créer des relations importantes.

L'importance des réseaux de soutien ressort clairement des entretiens réalisés pour rédiger ce document. Ainsi, plusieurs professionnels de santé ont expliqué que les conversations avec la famille ou le conjoint du patient constituaient l'unique moyen pour savoir précisément comment celui-ci gérait la situation. Un médecin interrogé au Portugal a expliqué que la conversation avec le patient constituait souvent le premier obstacle à la compréhension de l'impact neurocognitif de la PCU, ce qui a été confirmé par un spécialiste des maladies métaboliques :

« Je dois poser la même question à leur conjoint, leurs parents, leurs amis, aux personnes qui vivent avec eux car, parfois, ils ne sont pas vraiment conscients eux-mêmes de ce qui leur arrive. Ce sont les autres qui s'en rendent vraiment compte. »

- Médecin spécialiste des maladies métaboliques, Espagne

Les relations avec les professionnels de santé sont essentielles, mais ces derniers manquent de temps et beaucoup de centres ne disposent pas de professionnels spécialisés dans le soutien psychologique et nutritionnel.

Les normes de soins établies pour aider les adultes à suivre leur traitement sont présentées dans les directives européennes de 2017. Ces directives recommandent le suivi des patients adultes atteints de PCU une fois par an tout au long de leur vie.¹ Malheureusement, les données issues des registres montrent que tous les patients ne bénéficient pas de ce suivi annuel, et que ce manque de continuité du suivi peut avoir de graves conséquences neurocognitives chez certains patients.²⁵

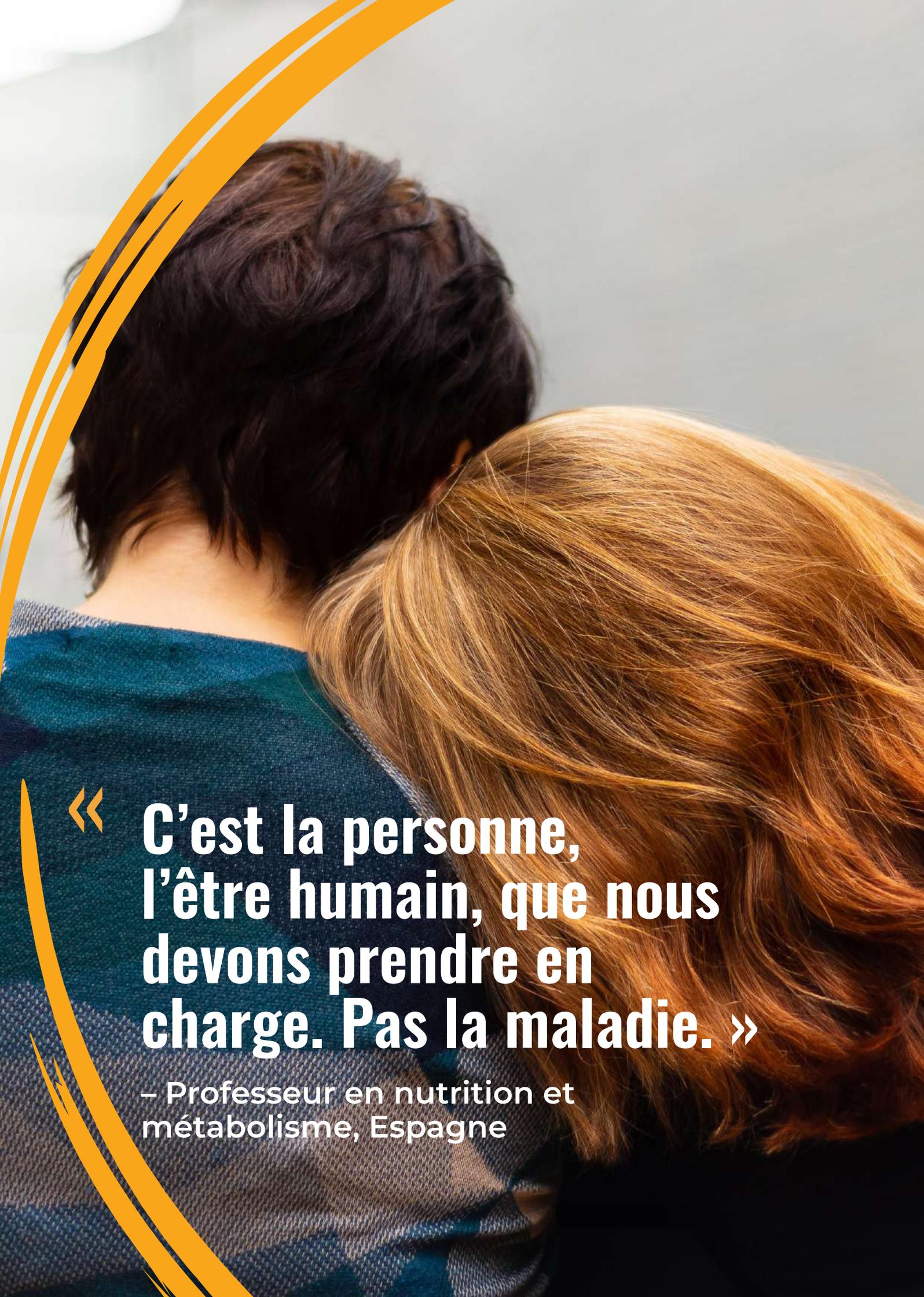
Une étude menée en Italie a examiné la façon dont les patients non observants percevaient les professionnels de santé et les résultats ont montré que ces patients étaient désengagés des systèmes de santé et ressentaient parfois de la colère vis-à-vis de leur équipe médicale.²³ Les patients ont indiqué que, même si les professionnels de santé tentaient d'être aidants, ils étaient souvent démunis lorsqu'il s'agissait de trouver les meilleurs moyens de gérer la PCU, n'ayant à proposer que des restrictions alimentaires.²³ Pour améliorer la prise en charge des patients atteints de PCU, il est nécessaire de mieux comprendre la maladie et d'utiliser un langage commun et des outils pour pouvoir communiquer entre patients et médecins. En effet, le lien avec le système de santé doit être maintenu pour augmenter les chances d'observance et améliorer la prise en charge de la PCU.²⁷

« C'est très difficile pour moi d'aller demander de l'aide... Je ne sais pas si j'aurais pu obtenir ce soutien [psychologique] si je l'avais demandé. On ne me l'a pas proposé, en tout cas. »

- Patiente atteinte de PCU, Suède

Par ailleurs, pour de nombreux patients, il peut être bénéfique de rencontrer d'autres personnes atteintes de PCU qui doivent ou ont dû faire face aux mêmes difficultés qu'eux dans le cadre de la maladie. Par exemple, au cours de son entretien, un médecin au Danemark a expliqué qu'elle mettait ses patients en relation avec d'autres personnes atteintes de PCU et qu'elle organisait également des camps d'été et d'autres activités pour que ces personnes puissent se retrouver.





**« C'est la personne,
l'être humain, que nous
devons prendre en
charge. Pas la maladie. »**

– Professeur en nutrition et
métabolisme, Espagne

Ces difficultés liées aux relations avec les professionnels de santé ne concernent pas uniquement les patients atteints de PCU, elles sont partagées plus largement par les patients atteints de maladies rares. Ce problème semble être commun à toutes les personnes atteintes de maladies atypiques, en raison de leur faible prévalence et du manque de connaissance des professionnels.³⁷

« C'est parfois pénible d'avoir à expliquer ce qu'est la PCU aux différents médecins à chaque fois... Je crois que je n'ai jamais rencontré un médecin qui connaissait la PCU. Ce n'est pas très rassurant pour moi. »

- Patiente atteinte de PCU, Suède

La confiance, la compréhension et la reconnaissance du fardeau invisible de la maladie sont des composantes majeures de la relation patient-médecin

Lors de son entretien, un nutritionniste clinique portugais s'est dit convaincu qu'il est « nécessaire pour nous de prendre en compte la réalité du patient » et a expliqué que, pour y parvenir, il mettait toute son énergie à faire évoluer la dynamique de la relation entre le médecin et le patient. Il pense qu'en comprenant la vie sociale du patient, il devient possible d'améliorer les effets du régime restrictif. Par exemple, il nous a cité le cas d'une patiente dont le régime thérapeutique ne fonctionnait pas. En l'écoutant parler, il s'est rendu compte qu'elle était particulièrement stressée à cause de ses examens. Il a donc modifié son approche thérapeutique et elle a commencé à se sentir mieux. Une patiente turque a exprimé son désir de voir ce genre d'approche se généraliser : « Il faut que nous puissions adapter notre régime en fonction de notre vie et non, comme aujourd'hui, que nos vies s'adaptent en fonction de notre régime. »

Dans une enquête réalisée par EURORDIS [2017], les patients atteints de maladies rares ont attribué une note de seulement 2,5 sur 5 à leur prise en charge médicale, un score beaucoup plus faible par rapport aux patients atteints de maladies chroniques, et qui s'explique par le sentiment d'un manque de connaissances des spécialistes ou d'informations.³¹ Les patients et les aidants ont dit souhaiter davantage de soutien pour les aider à faire face à la maladie émotionnellement.³⁸ Pour les personnes atteintes de PCU, ces sentiments peuvent être accentués par le manque de spécialistes dans les centres pour adultes, en particulier le manque de psychologues et de nutritionnistes.³⁸

Plusieurs patients et médecins interrogés ont exprimé leurs préoccupations face au manque d'accès aux psychologues pour les patients atteints de PCU. Un patient italien a déclaré : « Je pense que si j'avais pu consulter [un psychologue], j'aurais probablement pu mieux me connaître moi-même. Je suis sûr qu'il y a certains effets négatifs sur ma vie sociale dont je n'ai même pas conscience ou auxquels je ne prête pas attention. Mais si je pouvais en parler avec un psychologue, je suis sûr que je m'en rendrais compte. »

Travail et scolarité

Les effets invisibles de la PCU peuvent se manifester tout au long de la vie, si bien qu'il faut redoubler d'efforts pour être au niveau des autres

Comme les difficultés relationnelles précédemment évoquées, les aspects invisibles de la PCU peuvent avoir des conséquences sur les capacités des patients à exploiter au maximum leur potentiel professionnel ou scolaire. Par exemple, les troubles de la concentration peuvent avoir des répercussions sur les performances professionnelles.²

Une étude menée auprès de 48 répondants en Allemagne a montré que seuls 19 % des patients adultes atteints de PCU avaient obtenu un diplôme d'études supérieures, comparé à un taux de 38 % dans la population générale.⁴⁰ Selon une seconde étude réalisée en Allemagne, la majorité des patients ayant reçu un diagnostic tardif de PCU avaient été scolarisés dans des écoles spécialisées.⁴¹ Cette seconde étude a montré que les patients atteints de PCU ayant bénéficié d'un traitement continu avaient atteint des niveaux d'études plus élevés.

« Des recherches sont actuellement menées au sein du département pour évaluer le nombre de patients atteints de PCU obtenant un diplôme de deuxième et de troisième cycle et occupant ensuite un emploi rémunérateur, par comparaison avec les adultes non atteints de PCU. »

- Professionnel de santé, Irlande

Les facteurs liés à l'observance peuvent également avoir un impact sur la capacité des patients à exploiter au maximum leur potentiel professionnel. Par exemple, selon une enquête :

36 %
des patients ont rapporté un sentiment de malaise lors de la prise de leurs traitements¹¹

33 %
ont souligné que ces produits sont difficiles à utiliser en dehors de la maison¹¹

34 %
ont eu des difficultés à trouver des aliments adaptés au cours de voyages¹¹

Au cours de son entretien, un médecin allemand a expliqué que, même si les patients atteints de PCU et souffrant de troubles cognitifs significatifs sont confrontés à une lourde stigmatisation et ont souvent de grandes difficultés à trouver ou garder un emploi, ils ne sont généralement pas considérés comme suffisamment handicapés pour pouvoir bénéficier d'une aide de l'état.

Un patient interrogé a également exprimé des frustrations d'une autre nature, expliquant qu'il n'avait pas ressenti auparavant le besoin d'un soutien psychologique. Cependant, il a décidé récemment que lors de son prochain rendez-vous, il demanderait une consultation annuelle avec un psychologue pour discuter des exigences intellectuelles qu'impose sa profession et voir comment y faire face au mieux.

Exclusion – stigmatisation sociale et sentiment d'être différent à l'école

Comme nous l'avons expliqué dans les thématiques précédentes, les patients atteints de PCU peuvent avoir des difficultés à faire face aux aspects sociaux de la vie scolaire et professionnelle. Ainsi, 44 % des patients adultes disent s'être sentis socialement exclus à cause de leur PCU.²² Le fait de devoir prendre des médicaments dans des lieux publics engendre souvent un sentiment d'isolement et de malaise social, conduisant à un manque d'observance. Lors d'un entretien, un neurologue italien a expliqué que dès lors que les patients comprennent vraiment le lien entre les faibles taux de Phe et l'amélioration de leurs performances cognitives, ils sont davantage motivés à suivre correctement leur traitement.

La stigmatisation sociale ne s'arrête pas après l'école pour les patients atteints de PCU. Un patient interrogé a raconté qu'il avait dû se préparer des repas spécifiques à l'avance pour un voyage d'affaires et qu'il n'avait pas pu manger avec ses collègues.

Compte tenu du nombre important de patients souffrant de troubles cognitifs et rapportant des symptômes concomitants d'anxiété et de troubles de l'humeur, les chercheurs ont appelé à des études supplémentaires concernant l'impact de la dépression et de l'anxiété sur le profil neuropsychologique dans le cadre de la PCU et l'impact de ces facteurs sur le niveau d'études.¹⁴

Un médecin exerçant en Espagne a expliqué lors d'un entretien que, bien que l'idée selon laquelle les patients dont la PCU est bien contrôlée ne subissent pas d'effets neurocognitifs soit largement répandue, son expérience personnelle avec ses patients lui a montré que même les patients observants dont les taux de Phe sont bien contrôlés sont confrontés à des difficultés. Ce médecin a indiqué qu'au sein de son centre, de nombreux patients adultes atteints de PCU étaient sans emploi et restaient donc dans la plupart des cas dépendants de leurs parents. Des recherches et des outils supplémentaires sont clairement nécessaires pour mieux comprendre l'impact global de la PCU sur la réussite scolaire, en tenant compte tout particulièrement des avancées thérapeutiques.



Glossaire

Certains termes utilisés dans ce document sont définis ci-dessous.

Phénylcétonurie (PCU)

Maladie métabolique rare qui, chez les personnes atteintes, limite la capacité à dégrader les protéines, ce qui entraîne souvent des effets toxiques cumulatifs sur le cerveau.

Cognitif

Terme utilisé de façon générale en psychologie pour désigner la pensée et d'autres processus associés en lien avec l'activité cérébrale.

Neurocognitif

Terme appliqué à divers processus pour souligner le fait qu'ils peuvent entraîner des symptômes mesurables et souvent sources de perturbations.

Caractéristiques psychosociales

Expression utilisée pour décrire le développement psychologique d'une personne en lien avec son environnement socioculturel.

Santé mentale

État de bien-être permettant à une personne de faire face aux difficultés du quotidien et au stress de la vie, de travailler de façon productive et de participer à la vie de sa communauté.

Ressources disponibles

Campagne « Live Unlimited »

La campagne Live Unlimited (une vie sans restrictions) a pour but de sensibiliser au sujet de cette maladie chronique, la PCU, et de soutenir tous ceux qui vivent avec la maladie pour que, ensemble, nous appelions les décideurs politiques à améliorer l'accès des adultes aux spécialistes et à un suivi régulier.

Pour plus d'informations sur cette campagne, consultez le site : <https://liveunlimitedpku.com/fr-fr/>. Vous pouvez également envoyer un e-mail à l'adresse suivante : LiveUnlimitedPKU@portland-communications.com

La campagne Live Unlimited est financée et organisée par BioMarin en collaboration avec dix associations de patients et leurs membres : AMMeC (Italie), Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italie), Les Feux Follets (France), Svenska PKU-föreningen (Suède), PKU Aile Derneği (Turquie), FEEMH (Espagne), DIG (Allemagne), PKUAI (Irlande), APOFEN (Portugal) et l'Association hongroise pour la PCU (Hongrie).

AMMeC (Italie)

L'AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite) est une association italienne pour les maladies neurométaboliques qui se charge d'apporter un soutien aux patients et à leurs familles. Les objectifs de l'association sont notamment de favoriser une meilleure connaissance des maladies métaboliques, de stimuler la recherche scientifique médicale et la prévention, ainsi que de veiller à la formation adéquate des médecins qui suivent les patients atteints de ces maladies.

E-mail : ammec@ammec.it

Tél. : +39 349 7656574

Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italie)

COMETA ASMME est une association italienne pour les patients atteints de maladies métaboliques, y compris la PCU. L'association s'engage pour apporter un soutien aux personnes atteintes de maladies métaboliques héréditaires et soutenir le financement de la recherche sur les maladies métaboliques. Par ailleurs, Cometa ASMME s'attache à sensibiliser le public concernant l'existence et la sévérité de ces maladies et à faire prendre conscience aux autorités de santé de l'assistance spécifique et continue nécessaire pour permettre aux patients de s'intégrer dans la société.

E-mail : info@cometaasmme.org

Tél. : 049.8962825

Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (Espagne)

La Fédération espagnole des maladies métaboliques héréditaires (FEEMH) est une association espagnole à but non lucratif dont la mission est d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies métaboliques héréditaires. Pour cela, l'association propose des ateliers d'accompagnement psychologique et nutritionnel, offre des subventions pour l'achat d'aliments pauvres en protéines, mène des actions de sensibilisation, collabore à la recherche et œuvre pour le développement et l'homogénéisation du dépistage néonatal au niveau régional.

E-mail : federacion@metabolicos.es

Tél. : +34 910 82 88 20

Svenska PKU-föreningen (Suède)

Svenska PKU-föreningen est une organisation suédoise qui a été fondée en 1991 et fait partie de l'Association des maladies rares (Rare Diagnosis Association). L'association a pour but d'améliorer la vie des patients atteints de PCU et de leurs familles. Cette mission est reflétée par les objectifs de l'association, qui sont notamment de diffuser des informations sur la PCU, de promouvoir un meilleur choix des produits alimentaires et de travailler à établir des directives claires concernant la PCU.

E-mail : marcus.strandepil@pku.se

Tél. : +46 73 336 58 18

PKU Aile Derneği (Turquie)

PKU Aile Derneği est une association turque dédiée à la PCU dont les objectifs se concentrent sur l'amélioration de la vie des personnes atteintes de PCU. Ces objectifs consistent notamment à proposer une formation au traitement des personnes atteintes de PCU, préparer et mettre en œuvre des programmes spéciaux d'éducation/ de réadaptation pour les personnes présentant des handicaps, et travailler en coopération avec les institutions compétentes sur les produits alimentaires.

E-mail : info@pkuaille.com

Téléphone : 212 613 42 81

Les Feux Follets (France)

Les Feux Follets est une association nationale française de parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies métaboliques héréditaires, y compris la PCU, et traités par un régime alimentaire strict. L'association a pour mission de transmettre des informations scientifiques et médicales par le biais des professionnels, donner des conseils, permettre aux familles de se rencontrer et d'échanger leurs expériences et apporter un soutien administratif aux familles. Les Feux Follets ont à cœur de réunir enfants, adolescents, adultes et leur entourage afin de les aider et les soutenir dans leur gestion de la maladie au quotidien. L'association utilise divers moyens pour y parvenir. Elle organise par exemple des ateliers régionaux autour de la cuisine.

E-mail : lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org

Tél. : 06 98 87 31 31

PKUAI (Irlande)

L'association irlandaise pour la PCU (PKUAI), créée et gérée par un groupe de membres bénévoles, a pour but d'aider et de soutenir les personnes vivant actuellement avec une PCU en Irlande. PKUAI se bat quotidiennement pour une meilleure qualité de soins pour les personnes atteintes de PCU, en menant des actions de sensibilisation aux maladies rares, en militant pour une prise en charge globale et proactive tout au long de la vie, depuis le diagnostic néonatal jusqu'à l'âge adulte et au grand âge, en passant par l'enfance, et en proposant un réseau de soutien pour la communauté. La PKUAI est convaincue que, grâce à une approche plus scientifique et plus déterminée du traitement de la PCU, les personnes vivant avec cette maladie rare pourront bénéficier d'une meilleure qualité de vie et être davantage en mesure d'exploiter pleinement leur potentiel.

| E-mail : info@pku.ie / communications@pku.ie

Association hongroise pour la PCU (Hongrie)

Fondée en 1990, l'Association hongroise pour la PCU apporte un soutien nutritionnel, organise des camps d'été, propose des programmes de bourses d'études et promeut la tenue d'événements et la création de supports d'information pour les familles en Hongrie.

| E-mail : pku@pkuegyesulet.hu

| Tél. : +36-30/493-7738

APOFEN (Portugal)

APOFEN est une association portugaise à but non lucratif qui soutient les personnes atteintes de PCU et d'autres maladies métaboliques héréditaires affectant le métabolisme des protéines, maladies qui ont en commun de nécessiter un régime pauvre en protéine, même si les approches pharmacologiques sont par ailleurs différentes. L'association a pour mission de veiller à l'amélioration de la qualité de vie des patients, en étroite collaboration avec chacun d'entre eux. APOFEN soutient plusieurs initiatives tout au long de l'année pour mener à bien sa mission, par exemple : un programme de mentorat, un programme de soutien aux familles, le groupe « Young APOFEN », un soutien psychologique, des campagnes dans les crèches et les écoles, des weekends culturels pour jeunes adultes, un camp d'été, une rencontre nationale pour les familles, des rencontres régionales (dans les îles), des ateliers de cuisine et des rencontres thématiques.

| E-mail : geral@apofen.pt

| Téléphone : +351 917 077 569

DIG PKU (Allemagne)

L'association DIG PKU a été fondée en décembre 1975 par 8 couples de parents dont les enfants avaient reçu un diagnostic de phénylcétonurie (PCU). Aujourd'hui, DIG PKU compte environ 1 900 membres et soutient les patients atteints de PCU, mais également les patients atteints de troubles apparentés du métabolisme des protéines, ainsi que leurs proches et leurs aidants.

Références

1. Van Wegberg, A.M.J., Macdonald, A., Ahring, K., et al. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 162. Published online 2017 Oct 12. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
2. Gentile, J.K., Ten Hoedt A.E., Bosch, A.M (2010) Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities – A review. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1016/j.jmgme.2009.10.183.
3. Nunn, R (2017). "It's not all in my head!" - The complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(29). Available at: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0591-7> [Accessed June 2021]
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):430–438
5. Webb R.T., S. McManus, et al. Evidencing the detrimental impact of the COVID-19 pandemic on mental health across Europe. *The Lancet*. Accessed at: [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00029-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00029-6/fulltext) [Accessed June 2021]
6. Jurecki E.R., Cederbaum, S., Kopesky, J., et al (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab*, 120(3), pp190-197. doi: 10.1016/j.jmgme.2017.01.001.

7. Vockley, J., Andersson, H., Antshel, K., et al (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 6, pp 188–200.
8. ESPKU (2015). PKU: Closing the Gaps in Care, An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. Available at: https://www.espku.org/wp-content/uploads/2015/06/PKU_report_FINAL_v2_nomarks.pdf [Accessed June 2021]
9. Macdonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K., et al (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15, Article number: 171 (2020)
10. Barta A., Sumanzski C., Turgonyi Z., et al. (2020) Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Rep* 23: 100589 Published online 2020 Apr 22. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100589
11. Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G. (2018) Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 2018 Jul 11;16, pp. 39–45. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.06.007. eCollection 2018 Sep.
12. Singh, R., Cunningham, A., Mofidi, S., et al. (2016) Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab Jun*;118(2), pp. 72–83. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.008.
13. Enns, G.M., Koch, R., Brumm, V., et al. (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*, 101(2-3), pp 99–109. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.017. Epub 2010 Jun
14. Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S et al (2019). Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry*, 10: 561. doi: 10.3389/fpsy.2019.00561
15. PKU Living (2020). Phe in the brain. Available at: <https://www.pkuliving.eu/about-pku/phe-in-the-brain>. [Accessed June 2021]
16. Brumm, V.L., Bilder, D., and Waisbren, S.E. (2010) Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99(1), pp 59–63. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.182.
17. Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, pp 544–548
18. Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., et al (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature reviews; Neurology*. Advanced online publication, pp. 1–9. Available at: https://escholarship.org/content/qt77g8t63q/qt77g8t63q_no5-plash_59d7fbd60fc063e6dba5c393fe7ea300.pdf [Accessed June 2021]
19. Vizzotto A.D.B., de Oliveira A.M., Elks H., Cordeiro Q, Buchain P.C. (2013) Psychosocial Characteristics. In: Gellman M.D., Turner J.R. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_918
20. P. György, P. Ionela, et al. Joint Action on Mental Health and Well-being. (2017). Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental_health/docs/2017_depression_suicide_ehealth_en.pdf [Accessed June 2021]
21. World Health Organization (2018). Fact sheets on sustainable development goals: health targets. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf [Accessed June 2021]
22. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A (2018). Living with Phenylketonuria: lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep*, 17: pp 57–63. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.10.002
23. Borghi, L., Moreschi, C., Toscano, A., et al (2020). The PKU & ME study: A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jun; 23: 100585. Published online doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100585
24. Corée Ford, M. O'Driscoll, et al. (2018). Reproductive experience of women living with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. (17). Pp. 64–68. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.09.008
25. Blau, N., Bélanger-Quintana A., Demirkol M., et al. (2010). Management of phenylketonuria in Europe: Survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab* Feb;99(2) pp 109–115. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.005
26. Evinç SG, Pektaş E, Foto-Özdemir D, et al. (2018). Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr*, 60(6), pp. 617–624. doi: 10.24953/turkjped.2018.06.001.
27. Fonnesebeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S et al (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013 Sep;36(5):757–66. doi: 10.1007/s10545-012-9564-0.
28. Bartus, A., Palasti, F., Juhasz, E., et al. (2018) The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolic Brain Disease*, 33, pp. 1609–1615 (2018)
29. Brown, C.S. and Lichter-Konecki, U. (2015) Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab*, Mar;(6), pp.8–12. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.12.004
30. Romani, C., Manti, F., Nardecchia, F., et al. (2019). Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet J Rare Dis*, Nov 28;14(1):273. doi: 10.1186/s13023-019-1225-z
31. Eurordis (2017). Juggling care and daily life: The balancing act of the rare disease community. A Rare Barometer survey. Available at: http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017_05_09_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf [Accessed June 2021]
32. Ceberio, L., Hermida, A., Venegas, E., et al (2019) Phenylketonuria in the adult patient. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 7(6), pp 265 – 276. <https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1633914>
33. L. Alderslade. (2020) What age is considered 'old'? *Aged Care Guide*. Accessed at: <https://www.agedcareguide.com.au/talking-aged-care/what-age-is-considered-old> [June 2021]
34. A. Romani, F. Manti, et al. (2020). Cognitive Outcomes and Relationships with Phenylalanine in Phenylketonuria: A Comparison between Italian and English Adult Samples. *Pub Med*. DOI: 10.3390/nu12103033
35. J. Weglage, J. Fromm, et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Mol Genet Metab*. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.013
36. Burlina, A., Leuzzi, V., Spada, M., et al (2021). The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers. *Curr Med Res Opin* Mar;37(3), Pp. 411–421. doi: 10.1080/03007995.2020.1847717. Epub 2021 Feb
37. Uhlenbusch, N., Lowe, B. and Depping, M. (2019). Perceived burden in dealing with different rare diseases: a qualitative focus group study. *BMJ Open* 2019;9:e033353. doi:10.1136/bmjopen-2019-033353
38. Eurordis (2021). Improve our experience of healthcare: Key findings from a survey on patients' and carers' experience of medical care for their rare diseases. Available at: https://download2.eurordis.org/rbv/HCARE/HCARE_FS_long.pdf [Accessed June 2021]
39. Burton, B.K., Bradford Jones, B., Cederbaum, S., et al. (2018). Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* Nov; 125(3), pp. 228–234. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.006. Epub 2018 Sep 12
40. Mütze, U., Roth, A., Weigel, J.F.W., et al (2011). Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *Mol Genet Metab* Dis, 34(3), pp. 701–9. doi: 10.1007/s10545-011-9284-x. Epub 2011 Feb 9.
41. Mütze, U., Thiele A. G., et al. (2016). Ten years of specialized adult care for phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 11. 27. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0410-6>



Clause de non-responsabilité

Ce document de position, présenté dans le cadre de la campagne « Live Unlimited », a été élaboré en collaboration avec 10 associations de patients et ce projet a été financé par BioMarin. Ces associations ont apporté des éclairages concrets et constructifs qui ont aidé à structurer ce document.

Ce document de position présente les analyses de l'équipe de la campagne Live Unlimited concernant l'impact neurocognitif et psychosocial de la PCU. Il a été conçu dans un but informatif uniquement, en s'appuyant sur les données issues de la littérature existante. Ce document de position n'a pas vocation à représenter une opinion professionnelle. La campagne Live Unlimited ne donne aucune garantie et ne prend aucun engagement quant à ce document et aux informations qu'il contient. Ni BioMarin, ni une quelconque personne ou entité agissant pour le compte de BioMarin ne saurait être tenu responsable des informations contenues dans ce document ou de l'usage qui pourrait en être fait. BioMarin souhaite en particulier insister sur le fait que ce document ne saurait en aucun cas être considéré comme une incitation à la prescription, la délivrance, l'administration, la recommandation, l'achat ou la vente d'un quelconque médicament.

Copyright

Copyright BioMarin International Limited, 2021.

Sauf indication contraire, la reproduction est autorisée, sous réserve que la source soit mentionnée.



LIVE **PKU**
UNLIMITED

