



**HAL**  
open science

# Fonctions exécutives chez les enfants atteints de phénylcétonurie

Marie Canton

► **To cite this version:**

Marie Canton. Fonctions exécutives chez les enfants atteints de phénylcétonurie. Psychologie. Université d'Angers, 2017. Français. NNT : 2017ANGE0024 . tel-01992243

**HAL Id: tel-01992243**

**<https://theses.hal.science/tel-01992243v1>**

Submitted on 24 Jan 2019

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

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

## Thèse de Doctorat

Marie CANTON

*Thèse présentée en vue de l'obtention du  
grade de Docteur de l'Université d'Angers  
Université Bretagne Loire*

**École doctorale :** *Cognition, Education, Interactions*

**Discipline :** *Psychologie*

**Spécialité :** *Neuropsychologie*

**Laboratoire :** *Laboratoire de Psychologie des Pays de la  
Loire, EA4638*

**Soutenue publiquement le :** *7 décembre 2017*

## Fonctions exécutives chez les enfants atteints de phénylcétonurie

### JURY

Rapporteurs : **Madame le Pr Agnès LACROIX, Université de Rennes, France**  
**Monsieur le Dr Manuel SCHIFF, APHP, France**

Examineur : **Monsieur le Pr François LABARTHE, CHRU de Tours, France**

Directeur de Thèse : **Monsieur le Pr Didier LE GALL, Université d'Angers, France**

Co-directeur de Thèse : **Monsieur le Pr Arnaud ROY, Université d'Angers, France**

Co-encadrant de Thèse : **Monsieur le Pr François FEILLET, CHRU de Nancy, France**

*A Philippe, disparu trop tôt pour  
que je le remercie de m'avoir  
élevée, guidée et soutenue dans  
mes choix professionnels.*

## REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans le concours et le soutien de plusieurs personnes que je tiens à remercier de m'avoir accompagné durant ces années.

Mes remerciements s'adressent avant tout aux enfants et à leur famille pour leur participation bénévole à l'étude, leur disponibilité et leur enthousiasme.

Je remercie mon directeur et mes co-directeurs de thèse pour leur soutien, leurs recommandations et leur disponibilité. Merci au Pr Didier LE GALL pour la confiance qu'il m'a accordé tout au long de ces années. Merci au Pr Arnaud ROY pour son soutien, son appui, son implication et sa patience. Un grand merci à lui de permettre à la Neuropsychologie de l'enfant d'occuper une place centrale dans les enseignements et la recherche en Psychologie. Sa passion, sa perspicacité, sa pédagogie, et son exigence ont façonné de manière déterminante ma pratique clinique et mon projet professionnel. Merci au Pr François FEILLET pour la confiance qu'il m'accorde chaque jour dans le suivi clinique des patients et son soutien actif dans la réalisation de ce travail.

Je remercie également les membres du Jury, Mme le Pr Agnès LACROIX, Mr le Dr Manuel SCHIFF, et Mr le Pr François LABARTHE de m'avoir fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail.

Merci à mes collègues du Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme et du Centre référent pour les troubles du langage et des apprentissages du CHRU de Nancy pour la qualité de nos échanges intellectuels et leur soutien moral dans l'aboutissement du projet. Je remercie en particulier mes collègues Mme Mélodie CAMPIGLIA et Mme Sandra GHARBI, ainsi que le Dr Chrystèle BONNEMAINS pour leur aide et leurs précieux conseils.

Merci à toutes les personnes qui ont participé à ce projet, le Dr Jean-Luc ROULIN pour son aide précieuse concernant les traitements statistiques, ainsi que Mme Marie ER-RAFIQI, Mme Julie REMAUD, Mme Aurélie BUCAILLE, le Dr Jeremy DO CAO, et le Dr Lucie THEURIET pour leur implication et leur collaboration active dans la réalisation de ce travail. Merci également aux étudiants de l'Université d'Angers et de Chambéry pour leur contribution essentielle à la normalisation du protocole.

Un grand merci à ma famille et à mes proches pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements.

## TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
Origines de la recherche .....	1
La phénylcétonurie.....	3
Les fonctions exécutives .....	5
Fonctions exécutives et phénylcétonurie.....	8
Problématique .....	10
Objectifs de la thèse .....	11
Structure de la thèse.....	12
<b>ARTICLE 1 : Neuropsychological profile of children with early- and continuously-treated phenylketonuria: Systematic review and future approaches.....</b>	<b>16</b>
Abstract.....	17
Introduction .....	18
Neuropsychological profile of children and adolescents with ECT-PKU .....	21
Cognition, biochemical markers and treatments .....	26
Synthesis, limits and prospective .....	32
Conclusion .....	41
References.....	50
<b>ARTICLE 2 : L’hypothèse dysexécutive chez l’enfant atteint de phénylcétonurie : revue de littérature et prospective de recherche .....</b>	<b>63</b>
Résumé.....	64
Introduction .....	65
Fonctionnement exécutif chez l’enfant PCU-TP : état actuel de la littérature.....	70
Synthèse et prospective : Définir une méthodologie d’étude des FE spécifique à l’enfant PCU .....	76
Conclusion .....	83
Références.....	90
<b>ARTICLE 3 : Assessment of everyday executive functioning at home and at school in children with phenylketonuria using the Behavioral Rating Inventory of Executive Function .....</b>	<b>99</b>

Abstract.....	100
Introduction .....	101
Methods .....	106
Results.....	111
Discussion.....	116
Conclusion .....	125
References.....	126
<b>ARTICLE 4 : Evaluation du fonctionnement exécutif chez les enfants atteints de phénylcétonurie : comparaison de mesures basées sur la performance et de mesures évaluant les comportements exécutifs dans la vie quotidienne.....</b>	<b>133</b>
Résumé.....	134
Introduction .....	135
Méthode.....	141
Résultats .....	147
Discussion.....	153
Conclusion .....	161
Références.....	162
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>168</b>
L'hypothèse dysexécutive dans la PCU : une confirmation et des précisions .....	169
Définir une méthodologie d'étude des FE dans la PCU : une nécessité.....	177
Retentissement des troubles exécutifs : un enjeu .....	181
Facteurs influençant les FE chez l'enfant PCU : des éléments de réponse.....	185
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>190</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>195</b>
Annexe 1 : Modèles théoriques intégratifs développementaux des FE .....	195
Annexe 2 : Analyses complémentaires .....	198
Annexe 3 : PNDS PCU français, 2010 [Extrait].....	203
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>205</b>

## TABLE DES TABLEAUX

---

Neuropsychological findings before 2000 .....	42
Neuropsychological findings from 2000 to 2009 .....	44
Neuropsychological findings from 2010 to 2017 .....	47
List of abbreviations used for the tools .....	48
Synthèse des études recensées sur les fonctions exécutives chez les enfants PCU-TP ...	85
Abréviations des tests exécutifs utilisés dans la littérature .....	89
Studies of everyday executive functioning in children with ECT-PKU using the BRIEF....	105
Demographic and medical data regarding the clinical group of ECT-PKU children .....	108
Indices of metabolic control ( $\mu\text{mol/L}$ ) over the lifetime and concurrent period .....	109
Results of the parent and teacher ratings of the different sub-scales and composite indices of the BRIEF and comparison to the expected values.....	113
Comparison of parent and teacher ratings of the BRIEF sub-scales and composite indices for ECT-PKU children .....	114
Rating congruence between BRIEF parent and teacher reports for ECT-PKU children ...	115
Spearman correlations of parent and teacher ratings of the BRIEF composite indices with age at assessment and indices of metabolic control .....	116
Données sociodémographiques du groupe de patients et du groupe contrôle .....	142
Résultats obtenus aux tâches exécutives par les patients et les contrôles .....	148
Résultats obtenus à la BRIEF par les patients et les contrôles .....	150
Analyses de corrélations chez les patients entre les données obtenues aux tâches exécutives et à la BRIEF .....	152
Caractéristiques sociodémographiques et intellectuelles des 31 enfants PCU-TP .....	198
Profils individuels des patients aux questionnaires BRIEF et Conners.....	199
Analyses de corrélations entre les scores aux tâches et les indices de contrôle métabolique de la naissance au moment de la passation.....	200
Analyses de corrélations entre les scores obtenus aux tâches et les indices de contrôle métabolique durant les six mois précédents l'évaluation.....	201
Analyses de corrélations entre les scores aux tâches et les indices du WISC-IV.....	202

# INTRODUCTION

---

## Origines de la recherche

Plusieurs rencontres déterminantes sont à l'origine du projet de thèse dans lequel je me suis engagée avec mes directeurs de recherche il y a maintenant 6 ans. Ce projet nait tout d'abord de l'intérêt que je porte à la neuropsychologie depuis mes débuts sur les bancs de l'Université. A Chambéry tout d'abord, où les cours passionnants du Dr Jean-Luc ROULIN et du Dr Nathalie FOURNET m'ont conforté dans mon choix de spécialisation. Puis à Caen où le travail réalisé auprès du Dr Hervé PLATEL a renforcé mon projet de me consacrer un jour à un travail de thèse. La concrétisation de ce projet a ensuite été influencée de manière décisive par des années de pratique en tant que psychologue-neuropsychologue au Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme du CHRU de Nancy. Dès mon arrivée en 2007, l'implication du Pr François FEILLET dans la qualité de la prise en charge des enfants phénylcétonuriques a permis de mettre en place un suivi neuropsychologique de ces enfants. Au décours, j'ai eu la volonté, puis l'opportunité, de poursuivre ma formation par un Diplôme Universitaire de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent m'ayant permis de m'intéresser plus particulièrement aux répercussions psychologiques de l'annonce diagnostique de phénylcétonurie. En parallèle, le Pr FEILLET m'a proposé d'intégrer un groupe d'experts français sur la PCU, regroupant divers professionnels impliqués dans le suivi des patients PCU pour réfléchir sur la prise en charge de la maladie. A l'occasion d'un colloque à Angers (Journée Internationale de Neuropsychologie des Lobes Frontaux et des Fonctions Exécutives), la rencontre et les échanges passionnants avec le Pr Didier LE GALL et le Pr Arnaud ROY m'ont permis d'envisager concrètement la mise en place d'un projet de recherche, en accord avec mon travail clinique au CHRU. De cette rencontre a découlé une

préoccupation commune et pragmatique relative aux considérations sur l'évaluation des fonctions exécutives chez l'enfant.

Mon projet de thèse s'est donc naturellement orienté vers l'étude des fonctions exécutives chez les enfants phénylcétonuriques. Etayée par le soutien du Pr François FEILLET et par l'enthousiasme des patients, le projet a pu se concrétiser. L'association des compétences pluridisciplinaires de mes directeurs de thèse a permis d'opérationnaliser mon souhait d'une recherche qui se voulait avant tout clinique. La volonté de réfléchir et d'agir sur les limites des outils d'évaluation actuellement disponibles en France et d'appréhender les difficultés neuropsychologiques des enfants phénylcétonuriques m'a motivé à intégrer le programme de recherche multicentrique Fonctions Exécutives de l'Enfant (Programme FEE, coordonné à l'Université d'Angers par le Pr Arnaud ROY et le Pr Didier LE GALL ainsi qu'à l'Université de Savoie par le Dr Jean-Luc ROULIN et le Dr Nathalie FOURNET).

Les regards croisés et complémentaires de cliniciens et universitaires spécialisés chez l'enfant au cours des Workshops du Programme FEE ont favorisé une expertise commune et cohérente pour aboutir à la création d'une série de 12 tests d'évaluation des fonctions exécutives adaptés à la population pédiatrique. Le projet vise à promouvoir ces tests étalonnés auprès d'un nombre conséquent d'enfants âgés de 6 à 16 ans, en tenant compte d'un certain nombre de variables sociodémographiques et en examinant leurs propriétés psychométriques (fidélité, validité). Le premier aboutissement de ce projet a consisté à adapter et à valider le questionnaire écologique BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000) auprès de la population française (Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, Roy, Fournet, Le Gall & Roulin, 2013). La sensibilité clinique des tests et de ce questionnaire était à éprouver à travers différents profils cliniques. Dans ce contexte, plusieurs spécialistes ont été sollicités pour assurer la coordination de divers contextes cliniques tels que l'épilepsie, le traumatisme crânien, le

trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA/H), les tumeurs cérébrales, le trouble du spectre autistique, ou encore la neurofibromatose de type 1. Le Pr Arnaud ROY et le Pr Didier LE GALL m'ont alors accordé leur confiance dans la coordination du projet pour les enfants phénylcétonuriques tout en acceptant de diriger mon travail de recherche en parallèle, qui s'inscrit dans l'Axe 1 du laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL-EA 4638) « régulations cognitives et comportementales » (RCC).

## **La phénylcétonurie**

La Phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission autosomique récessive, liée au déficit enzymatique de la phénylalanine hydroxylase (PAH) ou plus rarement de son cofacteur le tétrahydrobioptérine -BH<sub>4</sub>. (Erlandsen & Stevens, 2001). Elle résulte de mutations du gène de la PAH, qui se situe sur le chromosome 12 en 12q23.1 (Scriver & Kaufman, 2001). Le dépistage néonatal systématique est réalisé dans plusieurs pays depuis les années 1970. Il est basé sur le dosage de la phénylalanine plasmatique, dont les concentrations sont exprimées selon les laboratoires en mg/dl ou µmol/l (1 mg/dl = 60 µmol/l). La classification traditionnelle de la sévérité de la maladie distingue la PCU typique (taux de Phé > 1200 µmol/L) et la PCU atypique (entre 600 et 1200 µmol/L). Les personnes dépistées avec des taux de Phé inférieurs à 600 µmol/L, mais supérieurs aux taux de Phé d'individus lambda (50-110 µmol/L), sont considérées comme présentant une hyperphénylalaninémie modérée persistante. En France, l'incidence de la PCU serait de 1/20826 (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant, 2016).

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes. La PAH permet de métaboliser la phénylalanine (Phé) en tyrosine (Tyr). Le déficit enzymatique est donc responsable d'une accumulation de métabolites neurotoxiques (dont la Phé) et d'une

tyrosinémie déficitaire. Le déficit en Tyr est également lié au fait que la Phé entre en compétition avec les autres acides aminés (dont la Tyr) pour passer la barrière hématoencéphalique, car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). La Tyr étant un précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et la mélanine (Blau, van Spronsen & Levy, 2010), la PCU perturbe la synthèse des neurotransmetteurs (de Groot et al., 2013). Il en résulte également une altération de la synthèse protéique intracérébrale, et donc de la production et du maintien de la myéline (Dyer, 1999).

En général, les patients non traités présentent des troubles neurologiques graves et irréversibles (épilepsie, microcéphalie, déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique). L'objectif du traitement est de diminuer les concentrations de Phé. Comme la Phé est un acide aminé essentiel, elle dépend exclusivement de l'alimentation. Le traitement principal est donc fondé sur la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en Phé associé à la prise de substituts en acides aminés, vitamines et minéraux (Acosta & Matalon, 2010). L'objectif principal du traitement est de permettre un développement neuropsychologique optimal. L'efficacité du régime dépend de la précocité de sa mise en place, de sa qualité et de sa durée (pour une revue, voir Brumm & Grant, 2010). Les patients présentant une PCU, dépistés et traités précocement (PCU-TP) sont indemnes de troubles neurodéveloppementaux sévères (Mitchell, Trakadis & Scriver, 2011). Néanmoins, ils sont à risque de présenter un niveau intellectuel affaibli en regard de sujets sains (pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008) et divers troubles neuropsychologiques (pour une méta-analyse, voir Moyle, Fox, Arthur, Bynevelt & Burnett, 2007). Le devenir cognitif des patients PCU-TP dépend de plusieurs facteurs, incluant au 1<sup>er</sup> plan les concentrations en Phé. Les soubassements neuronaux liés à la maladie jouent indubitablement un rôle majeur dans les perturbations neuropsychologiques observées. Etant donné l'implication du système dopaminergique (Blau

et al., 2010 ; Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997), de nombreux travaux se sont consacrés aux fonctions exécutives dans la PCU.

## **Les fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives (FE) sont définies comme des aptitudes de contrôle de haut niveau qui ont pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis (Luria, 1966 ; Seron, van der Linden & Andrès, 1999). Les FE regroupent un versant « cold » impliquant une dimension cognitive, mais également un versant « hot » renvoyant davantage aux aspects affectifs/motivationnels (Zelazo & Müller, 2002). Plusieurs modèles théoriques soutiennent une conception à la fois plurielle et interdépendante des FE chez l'adulte et chez l'enfant (voir Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003 ; Levin et al., 1991 ; Miyake et al., 2000). Parmi les principaux processus exécutifs classiquement évalués en clinique, sont distingués l'inhibition, la flexibilité, la planification et la mémoire de travail. Friedman et Miyake (2004) ont isolé trois types d'inhibition : le filtrage (précoce) de l'information avant qu'elle ne soit traitée (résistance à l'interférence provoquée par les distracteurs, renvoyant à l'attention sélective), la suppression (intermédiaire) en mémoire de travail des informations non pertinentes ou qui ne le sont plus (résistance à l'interférence proactive), et le blocage (plus tardif) des réponses automatiques (inhibition d'une réponse prépondérante). La flexibilité ("shifting") correspond à la capacité de modifier un schéma mental, de s'adapter à une tâche nouvelle, d'alterner entre différentes tâches ou de passer de l'une à l'autre (van der Linden et al., 2000). Le "shifting" dépend des mécanismes d'inhibition et rappelle la fonction de suppression. Cependant, une indépendance factorielle de ces processus a été montrée (Lehto et al., 2003 ; Miyake et al., 2000), en accord avec l'idée que le "shifting" implique, à la différence de l'inhibition, un déplacement du focus attentionnel d'un type de stimulus à un autre. On peut d'autre part distinguer cette flexibilité

qualifiée de « réactive » (Eslinger & Grattan, 1993) d'une flexibilité « spontanée » (forme d'agilité de la pensée permettant la production d'un flux d'idées ou de réponses suite à une question simple). La planification, étroitement reliée à l'établissement de but, à l'initiation, à la résolution de problèmes et aux stratégies organisationnelles (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Catroppa, 2001), implique la formulation d'une série d'opérations visant à atteindre un objectif et requiert la capacité à projeter plusieurs étapes à l'avance (Dennis, 2006). La mémoire de travail est conçue comme un système de capacité limitée capable de stocker, mais aussi de manipuler les informations, permettant ainsi l'accomplissement de tâches cognitives comme le raisonnement, la compréhension, la résolution de problèmes grâce au maintien et à la disponibilité temporaires des informations. Cette capacité implique une activité non automatique, mobilisant la coordination simultanée de deux activités ainsi qu'un contrôle exécutif des stratégies employées et d'inhibition des informations non pertinentes. Une des propositions théoriques les plus influentes pour rendre compte de ces processus se situe du côté du modèle de Baddeley (1986). Les fonctions remplies par l'administrateur central de ce modèle sont souvent assimilées à celles du système attentionnel superviseur du modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1986). Ainsi, tout comme la mémoire de travail, l'attention est également un concept en étroite interaction avec les FE. L'aspect sélectif de l'attention (attention sélective ou focale) renvoie à certains aspects de l'inhibition (filtrage ; Broadbent, 1958). « La focalisation (...) implique le retrait de certains éléments afin d'en traiter plus efficacement d'autres » (James, 1890). De même, certains aspects exécutifs définis par Rabbitt (1997) font référence aux concepts d'attention partagée et soutenue.

D'un point de vue développemental, une synthèse récente des études factorielles consacrées à l'enfant (Lee, Bull & Ho, 2013) suggère que les FE sont indifférenciées pendant la période préscolaire (2-5 ans). Une différenciation progressive s'opérerait ensuite, caractérisée par l'apparition progressive des différents processus exécutifs spécialisés et

partiellement indépendants. Cette conception modulaire du fonctionnement exécutif chez l'enfant a progressivement conduit à la formalisation de modèles théoriques intégratifs du développement typique des FE (voir Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013 en Annexe 1). Dans les modèles de Dennis (2006) et Diamond (2013), l'inhibition et la mémoire de travail conditionneraient le développement des autres aspects exécutifs, tels que la flexibilité et des FE de plus haut niveau comme la planification. Selon Anderson (2002), le contrôle attentionnel (analogue des processus inhibiteurs), influencerait le fonctionnement de la flexibilité cognitive (flexibilité et mémoire de travail), du traitement de l'information (vitesse de traitement et fluence), et de l'établissement de buts (initiation, résolution de problème et planification). La vitesse de traitement serait sous la dépendance du contrôle exécutif attentionnel, et influencerait la flexibilité cognitive et l'établissement de buts. Alternativement aux modèles issus de la neuropsychologie adulte ou du développement typique de l'enfant, la modélisation de Barkley (1997, voir annexe 1) est focalisée sur le développement atypique des FE, dans le cadre du TDA/H. La symptomatologie de ce trouble serait liée à un défaut primaire d'inhibition comportementale avec des répercussions sur la mémoire de travail non verbale, le langage internalisé (lié à la mémoire de travail verbale), l'autorégulation des affects, de la motivation et de la vigilance, ainsi que la reconstitution (incluant la créativité, la génération d'idées), l'ensemble conduisant à une perturbation dans le contrôle du comportement.

En l'espace de 30 ans, les travaux consacrés au développement typique et perturbé des FE chez l'enfant ont connu un essor considérable (voir Roy, Le Gall, Roulin & Fournet, 2012 ; Roy, 2015a, 2015b). En pratique, trois types d'outils sont à disposition du clinicien pour évaluer les FE de l'enfant (Roy, Lodenos, Fournet, Le Gall & Roulin, 2017). L'entretien clinique constitue une première grille de lecture des difficultés rapportées par l'enfant et sa famille. Les tests psychométriques basés sur la performance sont généralement considérés

comme des indicateurs plus fiables car étayés par des scores, mais également considérés comme limités par leurs caractéristiques structurées et artificielles pour représenter la mobilisation réelle des capacités exécutives de l'enfant. Enfin, les outils à vocation écologique, dont les questionnaires, sont supposés être plus représentatifs de la vie quotidienne des enfants, bien que leur sensibilité à un dysfonctionnement exécutif n'ait pas été clairement démontrée. Reste le problème majeur des outils disponibles en France. Bien souvent, leur validation psychométrique et leurs modalités de standardisation et d'étalonnage (voir Roy et al., 2017) posent question. Les effectifs d'étalonnage sont la plupart du temps restreints. Les études de fidélité font défaut, les variables sociodémographiques ne sont pas considérées, et certaines adaptations françaises n'ont pas donné lieu à un étalonnage auprès de la population concernée.

### **Fonctions exécutives et phénylcétonurie**

La progression des FE chez l'enfant va de pair avec la maturation du lobe frontal (Jurado & Rosselli, 2007) et le fonctionnement dopaminergique (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse & McCabe, 1990). Le développement ontogénétique particulier des réseaux préfrontaux, à la fois précoce et prolongé (Gotgay et al., 2004 ; Huttenlocher, 1979 ; Yakovlev & Lecours, 1967), participe du risque élevé de vulnérabilité précoce des FE (Dennis, 1988, 2006). Dans ce contexte, l'exploration des perturbations des FE chez les enfants PCU-TP a fait l'objet de nombreux travaux empiriques (pour une revue, voir Christ, Huijbregts, De Sonnevile & White, 2010 ; pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008).

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif reste prépondérante dans la compréhension du phénotype neuropsychologique des patients phénylcétonuriques, en lien avec une perturbation des réseaux préfrontaux, en particulier un dysfonctionnement

dopaminergique. Néanmoins, comme le soulignent Christ et al. (2010), la nature, la sévérité, la spécificité et la persistance dans le temps des troubles exécutifs restent controversées, alimentées en partie par des divergences méthodologiques. En premier lieu, le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est majoritairement appréhendé par des tâches nombreuses et variées, dites « de laboratoire », basées sur la performance, limitant la comparaison des résultats obtenus. Par ailleurs, lorsqu'un déficit est mis en évidence à une tâche exécutive, des divergences persistent également quant à la spécificité des troubles observés en regard d'un ralentissement global de la vitesse de traitement (Feldmann, Denecke, Pietsch, Grenzebach & Weglage, 2002 ; Weglage et al., 1999). De plus, comme le suggèrent certains travaux (Diamond et al., 1997 ; Smith et al., 2000), il est possible que les déficits exécutifs chez l'enfant PCU-TP soient subtils et observables dans des tâches exécutives complexes ou écologiques, mobilisant plusieurs processus exécutifs simultanément. A l'heure actuelle, l'évaluation écologique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP reste en marge de cette réflexion, avec seulement quatre études (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003a ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009a, 2015), et s'est limitée exclusivement à l'avis des parents au questionnaire BRIEF. Or, la pertinence clinique de disposer d'avis complémentaires, notamment de ceux des enseignants, a été démontré dans plusieurs contextes cliniques (voir Campiglia et al., 2014 pour l'épilepsie ; Chevignard et al., 2017 pour le traumatisme crânien).

En raison du risque de perturbation neuropsychologique, les recommandations médicales américaines (Camp et al., 2014), européennes (van Spronsen et al., 2017) et françaises (Protocole National de Diagnostic et de Soins, PNDS de la PCU de la Haute Autorité de Santé, 2010, révision en cours) préconisent un suivi neuropsychologique systématique, précoce, et longitudinal. Dans les recommandations françaises actuelles (voir

Annexe 3), un suivi neuropsychologique est préconisé à chaque étape clé de la scolarité de l'enfant (maternelle, primaire, collège, lycée). Aucune précision n'est apportée concernant le domaine cognitif à évaluer et les outils à utiliser. Leurs équivalents américains et européens explicitent la nécessité d'une évaluation de l'efficacité intellectuelle et du fonctionnement exécutif. En revanche, des imprécisions et des divergences existent quant aux modalités pratiques de cette évaluation, que ce soit en termes d'âges auxquels réaliser l'évaluation, de processus exécutifs à évaluer et d'outils à utiliser. Les préconisations européennes suggèrent une évaluation avant l'âge de 12 ans uniquement en cas de signes d'appel cliniques, puis une évaluation systématique à 12 ans et à 18 ans. Elles recommandent une évaluation de l'efficacité intellectuelle, des FE (inhibition, flexibilité, mémoire de travail), des capacités visuo-spatiales et motrices. L'évaluation des autres domaines cognitifs est fonction des signes d'appel cliniques. Le choix des outils est laissé à l'appréciation du psychologue. Les recommandations américaines préconisent une évaluation tous les 2-3 ans, ou plus fréquemment en fonction des éléments cliniques. Elles proposent une évaluation de l'efficacité intellectuelle à partir des échelles de Wechsler et un « screening » du fonctionnement exécutif avec la BRIEF (dans sa forme parents et enseignant). En fonction des signes d'appel cliniques, la nécessité d'une évaluation plus exhaustive est mentionnée, sans recommandation concernant les outils à administrer.

## **Problématique**

A ce jour, il a été démontré que les FE sont particulièrement vulnérables chez l'enfant en cas de PCU (Christ et al., 2010 ; DeRoche & Welsh, 2008), justifiant les recommandations de mise en place d'un suivi neuropsychologique systématique pour ces patients. En revanche, des questionnements persistent à plusieurs niveaux. Les différents processus exécutifs classiquement distingués chez l'enfant, à savoir l'inhibition, la flexibilité, la planification et la

mémoire de travail sont-ils tous concernés de façon équivalente ? Qu'en est-il des troubles exécutifs au quotidien ? Quels sont les facteurs influençant l'apparition des troubles ? L'efficacité intellectuelle (DeRoche & Welsh, 2008) et d'autres domaines cognitifs, dits « non exécutifs », paraissent également perturbés (Janzen & Nguyen, 2010). En regard, qu'en est-il de la spécificité des troubles exécutifs ? Quelles sont les répercussions des troubles exécutifs sur l'ensemble du fonctionnement cognitif ? S'agissant de l'évaluation des FE, il n'a pas été démontré que les mesures de vie quotidienne étaient plus sensibles au dysfonctionnement exécutif que les tâches dites de laboratoire. De surcroît, la convergence limitée entre questionnaires de vie quotidienne et tâches classiques (Anderson et al., 2002 ; MacAllister et al., 2011 ; Toplak, West & Stanovich, 2013 ; Vriezen & Pigott, 2002) suggère que ces outils représentent des réalités différentes et des outils complémentaires (McCandless & O'Laughlin, 2007 ; Toplak, Bucciarelli, Jain & Tannock, 2008). A notre connaissance, les liens entre ces deux types de mesure n'ont jamais été examinés chez l'enfant PCU-TP. Ainsi, quels sont les outils les plus pertinents et sensibles au dysfonctionnement exécutif ? En lien, peut-on préconiser l'utilisation de certains outils dans les recommandations médicales ?

## **Objectifs de la thèse**

Les objectifs de la thèse se situent à plusieurs niveaux, clinique, théorique et méthodologique.

L'objectif principal est avant tout clinique. Ce travail de thèse a pour ambition de proposer de nouvelles perspectives d'analyse de l'hypothèse dysexécutive dans la PCU. En premier lieu, il s'agit d'interroger la sensibilité et la pertinence de différents outils d'évaluation des FE en regard de la compréhension du phénotype neuropsychologique de ces enfants. A terme, il s'agit d'apporter des recommandations quant aux modalités pratiques concernant le suivi neuropsychologique de ces patients, puis de les confronter aux références

internationales actuellement en vigueur, en vue d'élaborer la version actualisée du PNDS français, dans le cadre de la réflexion entamée au sein du groupe d'experts PCU français.

Sur le plan théorique et méthodologique, ce travail est aussi l'occasion d'élargir la réflexion à la démarche clinique en neuropsychologie de l'enfant, plus particulièrement concernant les FE. A l'heure actuelle, l'évaluation des FE dans la PCU est tributaire d'un certain nombre de problèmes méthodologiques rencontrés en neuropsychologie de l'enfant, et qui ne sont pas spécifiques à la PCU. L'absence d'un minimum de contrôle de ces problèmes contribue à un flou interprétatif potentiel, que nous chercherons à réduire par la mise en place d'une méthodologie systématique et exhaustive d'étude des FE.

## **Structure de la thèse**

La thèse est organisée en quatre articles, suivis d'une discussion et d'une conclusion générales du travail réalisé.

Les deux premiers articles constituent les fondements théoriques de l'étude. Le premier article propose une revue de littérature qui se veut exhaustive quant au profil neuropsychologique des enfants PCU-TP. A partir des moteurs de recherche PubMed interface, PsycINFO, et PsycARTICLE, et des mots clés "Children"; "Neuropsychology"; "Cognitive"; "Executive Functions", cet article recense l'ensemble des études réalisées sur le sujet. Afin de favoriser une approche systématique, exhaustive et synthétique de la littérature, la méthodologie et les résultats sont présentés de manière inédite dans un tableau. Les précédentes revues de littérature, distinguant « les fonctions exécutives » (Christ et al., 2010) des « fonctions non exécutives » (Janzen & Nguyen, 2010), ne permettaient pas d'aborder une analyse et une synthèse globale du profil neuropsychologique de ces enfants. En prenant appui sur les données du tableau, ce travail a favorisé une analyse intégrative de chaque

domaines et processus cognitifs considérés. Cette synthèse de la littérature soulève l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif spécifique, potentiellement à l'origine de difficultés constatées dans d'autres domaines cognitifs et impliqué dans les performances scolaires. Cet article, rédigé en anglais, est soumis auprès d'une revue internationale. Le deuxième article constitue une revue de la littérature complémentaire. Il se focalise plus spécifiquement sur les FE chez l'enfant PCU-TP. A partir des perspectives apportées par la première revue de littérature, l'analyse des études est théoriquement guidée par les modèles intégratifs développementaux actuels des FE (Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). Les articles sont inventoriés à partir des moteurs de recherche PubMed interface, PsycINFO, et PsycARTICLE, et des mots clés « Phenylketonuria », « Children », et « Executive functions ». Cette synthèse de la littérature introduit une prospective de recherche visant à promouvoir l'intérêt d'une évaluation exhaustive et plurielle du fonctionnement exécutif dans la compréhension du phénotype exécutif de la maladie. Cet article a pour objectif de sensibiliser un public francophone aux difficultés exécutives des enfants PCU. Il est donc rédigé en français et soumis auprès d'une revue francophone de neuropsychologie.

Les deux autres articles sont expérimentaux et cliniques. Les problématiques abordées et la méthodologie adoptée sont issues de l'analyse critique de la littérature et de la prospective de recherche qui en découle. Dans ce contexte, un échantillon de 31 enfants PCU-TP d'âge scolaire a été recruté (voir Tableau A1 en Annexe 2). Le premier article aborde la question des troubles exécutifs dans la vie quotidienne des enfants, à la fois à la maison et de manière inédite à l'école. Ainsi, 30 parents et 25 enseignants d'enfants PCU-TP ont répondu au questionnaire BRIEF. Les résultats ont été comparés aux normes françaises du test. Ils confirment la présence de difficultés exécutives dans la vie quotidienne, lesquelles ne sont pas liées à divers indicateurs de contrôle métabolique, que sont les taux de Phé classiquement étudiés, mais aussi, et pour la première fois par rapport aux précédentes études réalisées avec

la BRIEF, la variabilité des taux de Phé au cours du temps. La comparaison inédite réalisée entre les comportements décrits par les parents et les enseignants a permis de mettre en évidence des divergences d'appréciation, et donc la pertinence clinique de disposer des deux avis. Cet article est rédigé en anglais et soumis auprès d'une revue internationale. Certains aspects de cet article ont fait l'objet de communications orales dans le cadre du Workshop du Programme FEE (Novembre 2012, Angers) et des Journées annuelles des centres référents (Société Française de Neurologie Pédiatrique, Janvier 2013, Nancy). En l'absence de comparaison avec des résultats obtenus à partir de tests exécutifs, et compte tenu de l'absence de corrélation significative observée avec les indicateurs de contrôle métabolique, ces appréciations n'ont pas permis, à elles seules, de préciser la nature des difficultés décrites par l'entourage des enfants. Ainsi, le dernier article présente les résultats obtenus par les 31 enfants de notre échantillon à une série de tests basés sur la performance, évaluant les capacités d'inhibition, de flexibilité, de planification et de mémoire de travail. Sur la base des considérations méthodologiques actuelles relatives à l'évaluation neuropsychologique chez l'enfant, les résultats du groupe clinique ont été comparés à ceux d'un groupe d'enfants contrôles appariés en âge, sexe et niveau d'étude des parents. L'objectif principal de cet article était de comparer de manière inédite les résultats obtenus à ces tâches avec ceux obtenus à la BRIEF, afin d'apprécier la pertinence clinique de ces deux types de mesure du fonctionnement exécutif. L'objectif clinique sous-jacent était de proposer des recommandations pratiques quant à l'évaluation des FE chez l'enfant PCU, puis de les discuter en regard des références internationales actuellement en vigueur concernant la prise en charge de la maladie. Les résultats obtenus ont également permis d'apporter des précisions quant au phénotype exécutif des enfants. La question des liens entre les résultats obtenus aux tests et les variables métaboliques n'a pas été abordée dans l'article, mais sera discutée dans la discussion générale de ce travail. Ce dernier article est actuellement en préparation. Il est

rédigé en français. Après traduction en anglais, il sera soumis auprès d'une revue internationale.

La discussion générale de la thèse synthétise l'ensemble du travail réalisé à partir de différents points clés, à savoir 1) l'hypothèse dysexécutive dans la PCU, 2) la méthodologie d'étude des FE dans la PCU, 3) le retentissement des troubles exécutifs et 4) les facteurs influençant les FE chez l'enfant PCU-TP.

La conclusion générale s'oriente autour de recommandations pratiques qui découlent de ce travail concernant le suivi du développement exécutif des enfants phénylcétonuriques.

## ARTICLE 1

---

### **Neuropsychological profile of children with early- and continuously-treated phenylketonuria: Systematic review and future approaches.**

Marie Canton<sup>a,b,c</sup>, Didier Le Gall<sup>b,d</sup>, François Feillet<sup>a</sup>, Chrystele Bonnemains<sup>a</sup>, Arnaud Roy<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, INSERM U954, Nancy University Children's Hospital, Nancy, France

<sup>b</sup> Psychology Laboratory, UBL, EA4638, University of Angers, Angers, France

<sup>c</sup> Regional Center for Learning Disabilities, Pediatric Neurology Department, Nancy University Children's Hospital, Nancy, France

<sup>d</sup> Department of Psychology and Neurology, Angers University Hospital, Angers, France

<sup>e</sup> Neurofibromatosis Clinic and Learning Disabilities Reference Center, Nantes University Hospital, Nantes, France

## **Abstract**

General consensus is still required with regard to the exact neuropsychological profile of children with early- and continuously- treated phenylketonuria (ECT-PKU). We aimed to provide a more systematic and comprehensive review of the literature than previously reported by examining all studies published on all cognitive aspects of children with ECT-PKU. In addition to a classical approach, we summarized in a new way methodology and results of each study in tables in order to discuss theoretical and methodological issues regarding the interpretation of research findings. We also examined recent advances in biochemical markers and treatments of PKU, to focus on future guidelines about metabolic control and its role as a determinant of neuropsychological outcome. Consistent with previous reviews, the hypothesis of a potentially specific and central executive impairment in children with ECT-PKU was suggested. In spite of many studies on this topic, discrepancies persist concerning the nature of executive impairments as well as their specificity, impact on everyday life, persistence over time and etiology. In this context, future focus of research were suggested, in light of a developmental and integrative approach, including recent advances in biochemical markers and treatments of PKU.

**Keywords:** Phenylketonuria ; Children ; Neuropsychological profile ; Cognitive ; Executive functions

## **Introduction**

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error of phenylalanine (Phe) metabolism caused by deficiency of phenylalanine hydroxylase (PAH). This enzyme converts Phe into tyrosine (Tyr), a precursor of dopamine and other catecholamines (Scriver & Kaufman, 2001). Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) is a necessary cofactor of PAH (Erlandsen & Stevens, 2001). The PAH gene is located on chromosome 12q23.1 (Scriver & Kaufman, 2001). Systematic newborn screening programs are conducted in several countries since the 1970s. Usual classification scheme of PKU severity is based on pre-treatment blood Phe levels. The normal range of blood Phe concentrations is 50-110 µmol/L. Patients with classical PKU (Phe level > 1200 µmol/L) and mild PKU (Phe level between 600 and 1200 µmol/L) require treatment. Patients with Phe levels lower than 600 µmol/L are classified in the group of mild hyperphenylalaninemia. Prevalence rate of PKU varies between countries, from approximately 1/3500 newborns in Turkey, to 1/15000 newborns in the United States (Scriver & Kaufman, 2001).

Mutation of the PAH gene leads to PAH deficiency which increases serum levels of Phe and decreases Tyr levels, impairing cerebral protein synthesis (de Groot et al., 2013). High blood and brain Phe concentrations are toxic and can cause severe and irreversible neurological damage, such as seizures, microcephaly, intellectual disability, or autism. The aim of the treatment is to decrease the blood Phe concentration. Dietary phenylalanine restriction is the mainstay of treatment, but some patients with PKU, especially with a higher residual PAH activity, respond to BH<sub>4</sub> administration. PKU is treated as soon as possible after birth with a low Phe diet and consumption of medical foods substitutes containing the appropriate mix of essential amino acids, vitamins, minerals and trace nutrients (Acosta & Matalon, 2010). The primary goal of treatment is to achieve an optimal neuropsychological outcome by preventing Phe toxicity. The effectiveness of treatment depends on its early

introduction, its quality, and its duration (for a review, see Brumm & Grant, 2010). Currently, there is no international consensus on the Phe level upper targets at the different periods of life (for American guidelines, see Camp et al., 2014 ; for European guidelines, see van Spronsen et al., 2017).

Early- and continuously- treated PKU (ECT-PKU) prevents intellectual disability and the most severe neurodevelopmental consequences of PKU (Mitchell, Trakadis & Scriver, 2011). However, there is a higher risk of a slight decrease in intelligence (for a meta-analysis, see DeRoche & Welsh, 2008) and neuropsychological problems (for a meta-analysis, see Moyle, Fox, Arthur, Bynevelt & Burnett, 2007). These outcomes are due to a complex array of factors, including Phe toxicity. Phe level targets in children with ECT-PKU are supposed to prevent neuropsychological problems but they're still higher in comparison with the normal level of non-PKU children. Although not fully understood, neural underpinnings undoubtedly play major roles on these impairments. Diamond, Prevor, Callender & Druin (1997) and Blau, van Spronsen & Levy (2010) stated that neuropsychological impairments are caused by reduced dopamine and serotonin synthesis. In addition to neurotransmitter dysregulation, Dyer (1999) and Anderson & Leuzzi (2010) related the extent and severity of cognitive deficits to impairment in the maintenance and production of myelin. In this context, many studies were devoted to higher-order cognitive abilities conceptualized as Executive Functions (EFs) (for a review, see Christ, Huijbregts, De Sonnevile & White, 2010a), which are in turn dependent on neurophysiology of frontal lobe and its interconnections (Jurado & Rosselli, 2007), and dopaminergic activity (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse & McCabe, 1990). Less often discussed, impairments have been identified in non-executive abilities as well (for a review, see Janzen & Nguyen, 2010).

Earlier qualitative and critical reviews have pointed to a number of neuropsychological problems in children with ECT-PKU. However, no clear cognitive profile emerged.

Neuropsychological aspects have an influence on treatment adjustment and care in PKU. It is then particularly important to gain an understanding of the nature of the neuropsychological impairments in individuals with ECT-PKU. Previous reviews have focused on “executive” (Christ et al., 2010a) versus “non executive” (Janzen & Nguyen, 2010) abilities, which limit a systematic and integrative approach of neuropsychological phenotype of children with ECT-PKU. Moreover, these previous reviews have discussed neural underpinnings (i.e. dopamine dysfunction hypothesis / white matter hypothesis), but have not discussed recent advances in biochemical aspects and treatments of PKU.

The aim of our study was to present a new, systematic and integrative review of every study on neuropsychological profile of children and adolescents with ECT-PKU found in literature, as well as recent advances in biochemical aspects and treatments of PKU, and to identify consequently new study areas. We presented in the first section findings from studies on all cognitive areas (e.g., intellectual efficiency, memory,...) and processes (e.g., short term memory, long term memory,...). We collected some overall trends regarding the neuropsychological profile of ECT-PKU to provide a more comprehensive review of the literature than previously reported, to discuss theoretical and methodological issues regarding the interpretation of research findings. In a new way, we summarized methodology and results of 54 articles in three tables (before 2000 - Table 1 ; from 2000 to 2009 - Table 2 ; from 2010 to 2017 - Table 3). In Table 4, we listed the abbreviations for the assessment tools. Articles were searched by using databases Medline via the PubMed interface, PsycINFO, and PsycARTICLE. Key words were: “Phenylketonuria”; “Children”; “Neuropsychology”; “Cognitive”; “Executive Functions”. The review concerned : 1) English language studies ; 2) Prospective and retrospective studies ; 3) Longitudinal and cross-sectional studies ; 4) Studies with an experimental group of children and/or adolescent with ECT-PKU ; 5) Studies on intellectual efficiency, visual perception, visual-spatial abilities and motor skills, language and

school achievement, memory, EFs, and information processing speed ; 6) Studies that compared the performances of ECT-PKU children to a control group or test norms using quantitative methods. Results dealing with PKU adults, PKU children/adolescents that were treated after 60 days of life or have stopped their treatment early, or patients with mild hyperphenylalaninemia were excluded. Specific results on ECT-PKU children using BH<sub>4</sub> medication were also excluded from the first part of this review but discussed in the second part. In the second part of this paper, we presented recent advances in biochemical markers and treatments of PKU, in relation to neuropsychological outcomes. An argumentative synthesis, as well as clinical and research prospects were presented in the final section.

## **Neuropsychological profile of children and adolescents with ECT-PKU**

### ***Intellectual efficiency***

Intellectual efficiency represents the first challenge of PKU treatment and was assessed in 63% of the articles in the literature (in 41% of these studies, intellectual level was measured in order to compare specific cognitive measures between individuals with the same intellectual level). In all studies on intellectual efficiency, the mean Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ) score of children with ECT-PKU group was within the normal range. The mean FSIQ of patient group was compared with a control group or test norms in most studies (79%). In 52% of them, children with ECT-PKU performed significantly lower than controls or test norms. Approximately half of the studies on intellectual efficiency used intelligence scales (e.g., WISC) and the other half abbreviated versions of these scales or g factor task (e.g., WASI). A majority of studies that identified a decrease of intellectual efficiency used scales (62% versus 36% using abbreviated versions or a single task).

Aside from the slight downward shift in FSIQ, only five studies have compared the two main indexes of Wechsler scales obtained by children with ECT-PKU group (i.e., Verbal Intelligence Quotient - VIQ ; Performance Intelligence Quotient - PIQ) with scores of controls or norms. Results are mixed (two of them reported lower VIQ and PIQ, one reported only lower VIQ, and two reported only lower PIQ). To our knowledge, only two studies focused specifically on the statistical analysis of dissociation between VIQ and PIQ. Cappelletti et al. (2013) founded no dissociation between VIQ and PIQ, whereas Griffiths, Demellweek, Fay, Robinson & Davidson (2000) founded lower PIQ than VIQ.

### ***Visual perception, visual-spatial abilities and motor skills***

Visual perception was sporadically assessed by seven studies (13% of the literature on this subject), with tasks requiring various skills (e.g., sensitivity to visual contrast, gestalt closure...). Six of them suggested that visual perception was intact. Mixed results were found concerning sensitivity to visual contrast (Diamond & Herzberg, 1996 ; Stermerdink et al., 1999).

Seven studies concerned visual-spatial abilities (13% of the literature). Only two of them used simple spatial tasks (spatial subtests of BAS and WJR scales). Impairments were not revealed in such tasks. Deficits mainly demonstrated on tasks of more complex non-verbal skills. Six studies used constructive tasks (five of them used the copy component Rey-Osterrieth Complex Figure Test). Deficits were identified in four of these studies.

Four studies concerned praxis abilities (7% of the literature). Only fine motor skills and higher order motor control were explored. Simple motor tasks (e.g. Purdue Pegboard or Tapping) and complex motor tasks requiring coordination and planning (e.g. target tracking) were used. Impairment was constantly reported for both simple and complex motor tasks.

### *Oral language and learning abilities*

Although language can be subdivided into receptive and expressive language, as well as specific areas of functioning (i.e., phonology, syntax, semantics, pragmatics), no study has systematically examined all these aspects in children with ECT-PKU. In particular, no study examined phonology and pragmatic abilities. Five studies (9% of the literature) used various scores of oral language tests (e.g. TOLD, PET...), requiring different skills (e.g. vocabulary, global verbal ability...). Impairments were identified in only one of them (Soleymani, Keramati, Rohani & Jalaei, 2015). In this study, ECT-PKU children group performed significantly lower than controls for all both receptive and expressive oral language scores, as well as syntax and semantics scores of TOLD. However, this group of ECT-PKU children displayed a lower FSIQ and VIQ. Intellectual efficiency was not specified in the other four studies on oral language.

Academic difficulties were described in children with ECT-PKU (Stemerding et al., 2000). However, reading and written language (spelling) were examined in only five studies (9% of the literature) and mathematics in six studies (11% of the literature). All these studies used composite scores of achievement tests (e.g., WRAT). Two of five studies have shown a deficit in reading and only one study has shown a deficit in written language. To our knowledge, no study systematically examined basic reading and spelling skills as well as reading and spelling comprehension. Four of six studies have shown a deficit in mathematics. Only one work examined both calculations and applied word problems (Chang, Gray & O'Brien, 2000). Children with ECT-PKU performed significantly lower than test norms for calculations, not for applied word problems. No study analyzed their findings in the light of the common diagnostic criteria applied for learning disability (LD).

## ***Memory***

Short-term memory was examined by 5 studies (9% of the literature) and was constantly preserved. Only verbal memory was explored with digit span tasks.

Long-term memory (more precisely episodic memory) was examined in nine studies (17% of the literature). Five of them assessed visual memory (with the memory component of Rey-Osterreith Complex Figure Test or the Rey design-list-learning task) and eight of them used verbal memory tasks (only with word-list-learning tasks). Six of all long-term memory studies (67%) reported impairment in non-verbal (4/5 studies) as well as verbal memory (5/8 studies).

Although episodic memory functioning can be subdivided into specific processes (i.e., encoding, storage, and retrieval), no study systematically examined all these aspects. Learning scores were constantly measured in word/design-list-learning tasks (eight studies). Impaired learning performance was found in five of these studies. In word-list-learning tasks, it is possible to implement an executive strategy to enhance learning (i.e. semantic clustering). In the only two studies that have measured “cluster scores”, children with ECT-PKU constantly had a lower use of this strategy. No word-recognition scores were used in the literature. The storage component of episodic memory in children with ECT-PKU was assessed with delay-recall scores in only three studies and was constantly preserved.

## ***Executive functions and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder***

EFs were widely investigated by 78% of the studies in the literature. An impairment was showed in 86% of them. Forty-two different executive tasks were listed (see Table 4). In 88% of the studies on this topic, various tasks implying “cool” EFs (“cool/hot” executive taxonomy, see Zelazo & Müller, 2002) were used. Cool EFs in these studies encompassed

abilities such as planning, inhibition, shifting and working memory (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003 ; Levin et al., 1991). By contrast, “hot” EFs were investigated with only one recent study, which concluded that adolescents with ECT-PKU had an impairment on social-cognitive functioning and social skills (Jahja et al., 2016). EFs in everyday life were explored in four studies (only with the parental version of the BRIEF). Three of them displayed an executive impairment in everyday life, especially in the metacognition domain. None of these studies compared the BRIEF parental rating to executive performance based tests. When executive dysfunction was found, its specificity wasn’t systematically studied by comparing it to intellectual efficiency (45% of the studies on EFs controlled this variable). Executive difficulties persisted in 89% of studies on EFs when FSIQ was controlled. Only four studies have examined executive dysfunction specificity by comparing it to non-executive cognitive abilities, i.e., lower-level processing (Antshel & Waisbren, 2003a ; Griffiths et al., 2005 ; Stemerding et al., 1999 ; Welsh et al., 1990, i.e., 9% of the studies on EFs). In all these studies, executive impairments were still observed when non-executive abilities were controlled.

Executive deficits could potentially explain an overlap of clinical phenotypes between PKU and ADHD (see Barkley, 1997 for executive conceptual frameworks of ADHD). Antshel & Waisbren (2003a, 2003b) showed that among children with ECT-PKU, 13 % of them met criteria for diagnosis of ADHD (2.5 times as compared to controls), with a higher proportion of inattentive symptoms. There was no significant difference for hyperactive/impulsive symptoms. Arnold, Vladutiu, Orlowski, Blakely & DeLuca (2004) showed that medication for attention problems were given in 26% of their sample of children with ECT-PKU (5 times more than controls). In spite of these results, no study has examined EFs related to the presence or absence of ADHD in children with ECT-PKU. One study showed that children with ECT-PKU presented more impulsiveness than patients with a

diagnosis of combined type of ADHD (without PKU) on a Go/No-Go task (Wiersema, van Der Meere & Roeyers, 2005). This study didn't specify whether some ECT-PKU patients met the diagnostic criteria for ADHD.

### ***Processing speed***

In some studies (Feldmann, Denecke, Pietsch, Grenzebach & Weglage, 2002 ; Weglage et al., 1999), executive difficulties were interpreted as a slower information processing speed. However, when executive dysfunction is found, its specificity was not systematically studied by controlling it with processing speed measurements (Antshel & Waisbren, 2003a ; Christ, Steiner, Grange, Abrams & White, 2006 ; Huijbregts et al., 2003 ; Janos, Grange, Steiner & White, 2012 ; White, Nortz, Mandernach, Huntington & Steiner, 2001, i.e., 12% of the studies on EFs). In 60% of these studies, executive difficulties were observed when processing speed was controlled.

Information processing speed was poorly explored with specific tasks. Seven studies (13% of the literature) used simple reaction time tasks or tests involving the processing speed index of Wechsler scales. Six of them (86%) concluded that the processing speed was slower than in controls.

## **Cognition, biochemical markers and treatments**

### ***Blood Phe level***

Currently, blood Phe level is the most widely used measure to monitor metabolic control and adapt treatment. Average Phe levels (i.e., mean or median) have been shown to predict neuropsychological outcome (Waisbren et al., 2007). It is unanimously agreed that early initiated and continued dietary treatment is crucial for the intellectual development of

patients (see Brumm & Grant, 2010). Two meta-analyses (Fonnesbeck, McPheeters, Krishnaswami, Lindegren & Reimschisel, 2013 ; Waisbren et al., 2007) on patients with ECT-PKU showed significant proportional correlations between FSIQ and 1) Phe levels during childhood and adolescence (e.g. critical period) and 2) mean lifetime Phe level. Significant but moderate correlations were found between FSIQ and concurrent Phe levels (i.e., within months prior to evaluation or collected at the same day of evaluation). Moreover, results of these two meta-analyses suggested a safe upper target of blood phenylalanine concentrations between 320  $\mu\text{mol/L}$  and 420  $\mu\text{mol/L}$  until the age of 12 years. Recent researches suggested that Phe levels continue to have a negative impact on FSIQ scores during adulthood (Koch et al., 2002 ; Waisbren et al., 2007), which requires dietary restriction throughout life (for American guidelines, see Camp et al., 2014 and Vockley et al., 2014 ; for European guidelines, see van Spronsen et al., 2017).

For the other cognitive abilities, correlations between Phe levels and performances in the tests are inconsistent from one task to another (see Christ et al., 2010a for EFs ; Janzen & Nguyen, 2010 and Luciana, Sullivan & Nelson, 2001 for non-executive cognitive abilities). However, long-term memory performances were intact when the mean blood Phe concentrations (whether concurrent Phe or lifetime Phe levels) were under 360  $\mu\text{mol/L}$ , in comparison with ECT-PKU children with Phe levels above 360  $\mu\text{mol/L}$  (Leuzzi et al., 2004 ; Smith et al., 2000). Similar results have been obtained for EFs (De Sonnevile, Schmidt, Michel & Batzler, 1990 ; Diamond et al., 1997 ; Huijbregts et al., 2002c ; Huijbregts, De Sonnevile, van Spronsen, Licht & Sergeant, 2002d ; Smith et al., 2000), in particular in younger children (i.e. under 11 years) (Huijbregts, De Sonnevile, Licht, Sergeant & van Spronsen, 2002a). In a recent study with younger ECT-PKU children (i.e. under 12 years), only those patients with Phe levels under 240  $\mu\text{mol/L}$  (rather than 360  $\mu\text{mol/L}$ ) obtained similar executive performances than controls (Jahja, Huijbregts, De Sonnevile, van Der

Meere & van Spronsen, 2014). Only few studies employed within-subject designs where Phe levels are manipulated through dietary changes. Strong effects of Phe manipulation were found on EFs performances (Huijbregts, De Sonnevile, Licht, van Spronsen & Sergeant, 2002b), but not on short-term and long-term memory, or fine motor coordination (Griffiths, Ward, Harvie & Cockburn, 1998).

### ***Fluctuation in Phe concentrations***

Recent studies suggested that variability of blood Phe levels over time appeared to correlate inversely and strongly with FSIQ (Burgard, Schmidt, Rupp, Schneider & Bremer, 1996 ; Hood, Grange, Christ, Steiner & White, 2014 ; Vilaseca et al., 2010) and with executive performances (Arnold et al., 1998 ; Hood et al., 2014 ; Jahja et al., 2014). However, some studies failed to find a significant correlation between variability of Phe levels and intellectual efficiency (Anastasoae, Kurzius, Forbes & Waisbren, 2008 ; Viau et al., 2011). Different indices of variability in Phe have been used in the literature, e.g., SD (standard deviation, degree of dispersion in Phe around a regression line), SEE (standard error of estimate, residual variation in Phe around a regression line) and Spikes (number of Phe levels that were at least 600  $\mu\text{mol/L}$  greater than either the preceding or succeeding Phe level). Interpretation and comparison of findings was limited by inconsistencies in tasks and indices of variability used the across the studies.

### ***Phenylalanine-to-tyrosine ratios***

PAH deficiency causes increase in blood Phe, decrease in Tyr, and therefore increase in Phe:Tyr ratio. A high Phe:Tyr ratio indicates that phenylalanine levels are in a range that could interfere with the transport of available tyrosine across the blood–brain barrier, resulting

in a decreased availability of tyrosine for dopamine synthesis. Therefore, Phe:Tyr ratio might be of interest considering the fact that Tyr levels are more closely related to dopamine levels than Phe levels (Diamond et al., 1997). Clinical relevance of this ratio as an outcome measure is unknown. Recent studies suggested that high lifetime Phe:Tyr ratios (Diamond et al., 1997 ; Jahja et al., 2014 ; Luciana et al., 2001; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009a, 2009b, 2015) and high concurrent Phe:Tyr (Jahja et al., 2014 ; Luciana et al., 2001) could explain executive impairments in children with ECT-PKU. Currently, it is difficult to determine the threshold above which a high Phe:Tyr ratio is harmful, and for how long a period of time.

### *Nutritional status*

Even if it is not clear that PKU leads to a specific nutrient deficiency (Camp et al., 2014), dietary treatment of PKU has been associated with deficiencies in several antioxidant vitamins and cofactors, such as selenium and coenzyme Q10 (Artuch et al., 2004 ; Colomé et al., 2003 ; Lombeck, Jochum & Terwolbeck, 1996 ; Przyrembel & Bremer, 2000 ; van Bakel, Printzen, Wermuth & Wiesmann, 2000). Protective role of antioxidants against neuronal death, induction of cell differentiation (synthesis of myelin) and against cognitive damage has been reported (Schweizer, Bräuer, Köhrle, Nitsch & Savaskan, 2004). Furthermore, the prefrontal cortex is vulnerable to oxidative stress as dopamine metabolism generates free radicals (Castaño et al., 1997). Plasma selenium deficits has been linked to attention performances in children with ECT-PKU (omission errors, fluctuating attention and variability of response time, slowing reaction time at the test CPT), but not with FSIQ, verbal learning, fine motor, spatial, and executive tasks (Gassió et al., 2008).

### ***Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) therapy - Sapropterin***

The BH<sub>4</sub> co-factor is essential for PAH activity (Erlandsen & Stevens, 2001). A subgroup of PKU patients turn out to have mutations that cause defects in tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) synthesis or its recycling (Kaufman et al., 1978). Until recently, the main treatment for PKU was Phe-restricted diet. Since 2008, an additional synthetic analogue to BH<sub>4</sub>, sapropterin, has been developed, which can be used to treat this subset of patients (Burton et al., 2007 ; Levy et al., 2007). The frequency of BH<sub>4</sub> responsiveness varies, depending on genotype, severity of PKU and residual PAH activity (Heintz, Cotton & Blau, 2013 ; Karacic et al., 2009 ; Zhang, Ye, Qiu, Han & Gu, 2005). Significant decrease in blood Phe levels were seen in children with ECT-PKU following oral administration of BH<sub>4</sub> (Fiege & Blau, 2007 ; Leuret et al., 2012 ; Longo et al., 2015). Moreover, sapropterin may increase stability in blood Phe levels (Burton, Bausell, Katz, LaDuca & Sullivan, 2010) and could play a role in microstructural white matter integrity in diffusion tensor imaging (White et al., 2013). Few studies regarding neuropsychological outcomes of children with ECT-PKU with BH<sub>4</sub> treatment have been conducted. In BH<sub>4</sub> -responsive PKU children with ADHD symptoms, sapropterin treatment resulted in significant improvement of ADHD inattentive symptoms on the ADHD-Rating Scale (but not on ADHD hyperactivity/impulsivity scores) and on metacognition score of parental BRIEF inventory (but not on behavioral regulation score). These improvements were maintained throughout 26 weeks of treatment (Burton et al., 2015). The first studies comparing ECT-PKU group of children and adolescents treated by BH<sub>4</sub>- versus dietary-treatment did not show significant difference on FSIQ, visual-spatial, fine motor function, and EFs (Gassió et al., 2010), or social cognition (Jahja et al., 2016).

### *Large Neutral Amino Acids (LNAAs) supplements*

LAT1, the large neutral amino acid transporter 1 is the predominant transport system for all large neutral amino acids (LNAAs) at the blood-brain barrier (Smith, 2000). LAT1 shows a high affinity to Phe, increasing brain Phe influx and decreasing the transport of other LNAAs (Pietz et al., 1999). Reduced brain availability of non-Phe LNAAs has been related to impaired protein synthesis, increased myelin turnover, and disrupted amine neurotransmitter systems (Pardridge, 1998 ; Surtees & Blau, 2000). LNAAs supplementation can block uptake of Phe from the intestine and at the blood-brain barrier. In PKU mice, LNAAs supplementation could directly reduce brain Phe concentrations, attenuate brain deficiencies of some LNAAs and increase brain serotonin, but not dopamine concentrations (van Vliet et al., 2015). LNAAs have been used on a limited number of patients with PKU. Although LNAAs supplements was shown to potentially have some effect on decreasing blood Phe concentrations (Matalon et al., 2006) in PKU patients, this effectiveness was not consistent nor predictable (Matalon et al., 2007). The use of LNAAs may be beneficial in terms of attention and EFs to adolescents and young adults with elevated blood Phe levels who have stopped or do not follow dietary treatment guidelines (Berry, Brunner, Hunt & White, 1990 ; Schindeler et al., 2007). However, optimal composition and dose of LNAA treatment is currently unknown, limiting its clinical application. LNAA is contraindicated in young children due to a lack of data on safety and efficacy.

## **Synthesis, limits and prospective**

The neuropsychological profile of children with ECT-PKU has been studied through many cognitive domains. Despite a large number of studies realized since the 1990's and the progress made in this field, the literature remain contrasted in view of the nature and the severity of the neuropsychological impairments, their pathogenesis or their impacts on the everyday life. Considering the review of the literature we made, several issues stand out and new research opportunities can be proposed.

### ***A systematic analysis of intellectual efficiency decrement***

FSIQ score is indicative of global functional outcome, the final common path of an individual's gene, biology, cognition, education and experience (Dennis et al., 2009). Our review of literature confirmed that intelligence of children with ECT-PKU was usually in the average range, although it can be potentially somewhat lower than the intelligence of demographically and/or age matched controls (DeRoche & Welsh, 2008). Comparison with genetically-related controls such as unaffected parents and siblings may confirm that children with ECT-PKU reach their full potential with regard to FSIQ.

A prominent finding of our review is that a majority of studies identifying this slight decrease used intelligence scales (compared to abbreviated forms of these scales or *g* factor single tests). It could be argued that intellectual decrement in these scales is linked with the presence of specific cognitive disorders. EFs, processing speed and visual-spatial impairments have been previously considered to be the main characteristics of the cognitive profile of children with ECT-PKU (Christ et al., 2010a ; DeRoche & Welsh, 2008 ; Janzen & Nguyen, 2010). Some subtests of intelligence scales are more dependent on these abilities than others. In this context, only few intellectual studies addressed the issue of *intra- or inter-scalar dissociations* (e.g. lower PIQ than VIQ). Despite a large number of studies on intellectual

efficiency (i.e. FSIQ), our review pointed out that the analysis of intellectual profile remained too sporadic and results were contrasted. Aside from FSIQ score, the systematic analysis of intra- and inter-scalar dissociations obtained at intellectual efficiency batteries may allow to look at the nature of decrements in intelligence scales.

Although already debated in children with neurodevelopmental disorders (Dennis et al., 2009), it is commonly assumed that FSIQ should be partially out of statistical relation or used as a covariate for specific measures of cognitive outcome. Beyond this debate, our review showed that no neuropsychological area has been analyzed in view of both with and without FSIQ as a covariate. Like the study of Soleymani et al. (2015), such analyses would be helpful to understand the highlighted language impairments. In this context, it could be interesting for future research to analyze neuropsychological profile of children with ECT-PKU both with and without control of FSIQ.

### ***A comprehensive examination of executive functioning***

Our review confirmed that “cool EFs” were areas of weakness for children with ECT-PKU. Some discrepancies through the literature may be related to variations in psychometric properties of tasks, or modalities for measurement (Christ et al., 2010a ; DeRoche & Welsch, 2008). Despite a large number of studies, it would be helpful to simultaneously use different measures of planning, inhibition, shifting, and working memory, within a developmental and conceptual framework of EFs in order to counteract methodological discrepancies (e.g., Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). There is some recent evidence that executive aspects involved in the emotional, affective, and motivational contexts were impaired (one study, Jahja et al., 2016), but more systematic research on “hot EFs” is needed to support this. From a clinical point of view, the evaluation of the EFs on everyday life constitutes an essential quality of life index in addition to the laboratory tests (for a review,

see Chevignard, Soo, Galvin, Catroppa & Eren, 2012). Behavioral inventories, such as the BRIEF are often a useful tool for EFs assessments in individuals with PKU (Huijbregts, Gassió & Campistol, 2013; van Spronsen, Huijbregts, Bosch & Leuzzi 2011). However, studies on this field remain sporadic and data obtained were incomplete because these studies were based exclusively on parents' reports. A comparison with teachers' points of view, as well as a systematic analysis of the different indexes of the questionnaire (behavioral regulation versus metacognition) constitute a future challenge to analyze the semiology of executive functioning more precisely. Correlations with performances on "laboratory tasks" is needed because of their potential complementarity nature (Gioia, Kenworthy & Isquith, 2010 ; McCandless & O' Laughlin, 2007 ; Toplak, Bucciarelli, Jain & Tannock, 2008).

EFs seem to be a *specific* area of weakness for children with ECT-PKU (e.g. with respect to intelligence, lower-level processing, or information processing speed). Another prominent finding of our review was that executive impairment tended to persist when intellectual level, non-executive abilities and processing speed were controlled. However, this question remained incompletely solved given the small number of studies on this topic. In this context, an important challenge for further investigations will be to devise executive assessment protocols. Researches will have to pay attention to include quantitative (e.g. number of errors, latency, etc.), qualitative (e.g. fluctuation of performances, etc.), and cognitive-process (e.g. strategies, etc.) scores in EFS performances (Anderson, 2002). Moreover, analyzing both with and without non-executive and processing speed results, as covariates, would be helpful.

Stevenson & McNaughton (2013) suggested that a certain number of patients with ECT-PKU and patients with ADHD (without PKU) share a common dysfunction of inhibition. If symptoms and etiology are similar between these two clinical groups, medication proposed for ADHD patients (e.g. methylphenidate) could be an additional effective treatment to reduce

cognitive and ADHD behavioral symptoms in PKU patients. Despite this clinical issue, no study has been devoted to the systematic analysis of the links between ADHD and PKU. Further researches comparing EFs of ECT-PKU children (with and without ADHD phenotype) with children with ADHD (without PKU) are therefore needed to better understand the pathogenesis of the observed impairments. For this study, a conceptual framework of ADHD (e.g., Barkley, 1997) will have to be designed.

### ***An integrative approach of other cognitive impairments***

Because of the significant overlap between EFs and memory, previous reviews suggested that short-term memory tends to be intact (Christ et al., 2010a), whereas learning memory difficulties in children with ECT-PKU may appear when executive strategies are necessary (Janzen & Nguyen, 2010). Despite mixed results in the literature, our review confirmed widespread *learning memory difficulties and executive strategies impairment*, more than storage of short- and long-term memory. However, no study systematically examined the efficiency of the different long-term memory processes (i.e., encoding, storage, and retrieval), not allowing to determine the nature of this learning memory difficulty. Moreover, there may be other various cognitive aspects that are involved in memory tests (language, visual-spatial processing...). Future studies will be needed to understand the interrelationships between memory and EFs, as well as language and non verbal abilities. Within this context, further studies will have to use a comprehensive and systematic approach of the different memory processes with various mnemonic measures (e.g. “learning score”, “delay-recall”, “cluster”, “recognition”), as well as verbal and non-verbal tasks.

Aside from executive problems, visual-spatial and fine motor control impairments have been previously reviewed (Janzen & Nguyen, 2010). Our systematic analysis of sporadic studies provided new insights. Children with ECT-PKU seemed to have deficits in fine motor

and constructive tasks, more than for visual and visual-spatial simpler tasks. The Rey-Osterrieth Complex Figure Test was the most often used task to highlight visual-spatial impairments in children with ECT-PKU. However, there may be various abilities that are involved in this test (visual-spatial processing, praxis, EFs...). It was shown that failure of this test in children with Neurofibromatosis type 1 (another genetic disease) could be due to deficit in action planning rather than to visual spatial deficit, in contrary to what was generally admitted (Roy et al., 2010). The nature of non-verbal impairments in some children with ECT-PKU needs to be closely examined to include more comprehensive visual-spatial assessment and potential links between performance on visual-spatial simpler tasks, constructive tasks, fine motor skills and EFs.

### *A neuropsychological approach of learning disabilities*

Oral language and learning disabilities weren't well studied in children with ECT-PKU, whereas academic performances constituted an essential challenge to the effectiveness of the treatment in everyday life. Despite sporadic studies, our review confirmed widespread learning deficits as previously reported (Janzen & Nguyen, 2010). Overall, it appeared that children with ECT-PKU tended to display substantial deficits in mathematics, more than in oral or written language, and in reading. Further studies should systematically investigate each component of language (e.g., phonology, syntax, semantics, pragmatics) and mathematics (e.g. calculations, word problems) in order to understand which domains are difficult for children with ECT-PKU, and not only composites scores. Moreover, links between academic performances and cognitive areas should be considered. As with other neurodevelopmental disorders such as ADHD, autism, or NF1 (Roy, Le Gall, Roulin & Fournet, 2012), the hypothesis of impairment in EFs and prefrontal network functioning can offer new paradigms of interpretation to school problems. Executive impairment, even mild,

can impact learning abilities, in particular in mathematics (Bull, Espy & Wiebe, 2008). Likewise, the lack of systematic study on correlations between school performances and cognitive processes precludes a better understanding of academic difficulties.

It is of interest to examine if *learning disabilities diagnostic* can be applied to children with ECT-PKU. Although debated (Dennis et al., 2009), it is commonly assumed that LD diagnosis is best defined by a discrepancy between intellectual level and achievement. Beyond this debate, our review showed that no study examined academic performances of children with ECT-PKU in these terms. This issue may be especially relevant in children with ECT-PKU, as this group of children display a downward shift in FSIQ.

***A systematic study of biochemical markers and treatments, in relation to neuropsychological outcome***

The Phe concentration is the crucial factor to adjust treatment. However, *other parameters such as fluctuation of Phe levels, Phe:Tyr ratio, and nutritional components* (such as selenium) seemed to be correlated with cognitive impairments. These other markers could be interesting in addition to blood phenylalanine measurements but the advantages of these markers still have to be determined.

Goal of therapy should be to lower blood Phe enough to reach optimal neuropsychological and quality of life outcome, without negative consequences. Dietary compliance remains the cornerstone of therapy to control Phe levels and to reach suboptimal neuropsychological outcomes. However, the Phe-restricted diet is socially demanding and hard to comply with (MacDonald, 2000). Starting adolescence, 60 to 80% of the patients were shown to have partially or totally disrupted the treatment (dos Santos, de Castro Magalhães, Januário, de Aguiar & Carvalho, 2006), resulting in a risk of neuropsychological impairment.

Other treatments might directly affect cerebral metabolism, increase dietary tolerance and allow dietary expansion such as sapropterin (for responsive-patients) and LNAA (without Phe). Studies with these other treatments are still in their early stages and additional studies are needed to confirm safety and efficacy on patients' neuropsychological outcome. New treatments are under development but are currently unavailable and therefore their effects on neuropsychological outcome have not been studied. These treatments are described below: Glycomacropeptides (GMP) are a natural by-product of cheese production that contain minimal Phe and high levels of LNAA (Etzel, 2004 ; Ney et al., 2009). This regimen could be a palatable alternative or accompany the Phe-restricted diet in the short-term but a limited number of studies have been conducted on compliance and nutritional status in adolescents and adults PKU (van Calcar et al., 2009). Polyethylene glycol-conjugated phenylalanine ammonia lyase (PEG-PAL), classified as an enzyme substitution therapy, has theoretically the potential to normalize Phe in the majority of patients while on a normal diet, regardless of genotype (Hoskins et al., 1980). Gene therapy (hepatocyte transplantation) offers an alternative mechanism to treat PKU by providing liver cells with active PAH (Harding & Gibson, 2010). Human trials and routine clinical therapy of these treatments remain a long-term goal. Additional studies (with clinical data) are required to prove the safety and efficacy of these treatments regarding long term neuropsychological outcome.

Our understanding of the *optimal therapies for PKU* is still incomplete. Although many studies suggest a primary neurobiological explanation for neuropsychological problems in children with ECT-PKU, psychosocial and quality of life can not be ignored. In particular, stress associated with this chronic disorder likely play a role in the increased neuropsychological symptoms among children and adolescents with PKU (Weglage et al., 2000). Within this context, comparison between neuropsychological profile of children with

PKU and children with other chronic disorders (such as diabetic patients) could be interesting to prove the efficacy of these treatments.

### *A developmental perspective in etiology-related profiles*

Although researches linking brain and neuropsychological functioning are important, such studies don't help to understand how such profiles arise. For example, telling that children with ECT-PKU show intellectual decrease or specific weaknesses in EFs, do not explain when such impairments first appeared or how they change with age. Sporadic longitudinal studies suggested that the severity of the visual perception, fine motor and executive disorders could decrease with age, contrasting with a slower processing speed with age (Feldmann, Denecke, Grenzebach & Weglage, 2005 ; Michel, Schmidt & Batzler, 1990 ; Weglage et al., 1999). It would be interesting to design systematic cross-sectional studies and longitudinal studies to know the *age-related course of neuropsychological profiles* of children with ECT-PKU, in relation with metabolic control.

In this context, the fact that EFs develop through childhood into early adulthood, linked to maturational changes in the neurophysiology of frontal lobe and his interconnections makes it more difficult to study (Jurado & Rosselli, 2007). Cortical development does not proceed linearly but through phases of over-production, pruning and stabilization of connectivity, which are considered the physiological mechanisms underlying the developmental brain plasticity and that are accompanied by specific changes in brain amine availability. Thus, "peak" increases in availability of brain amines marks the *critical developmental period* (Goldman-Rakic & Brown, 1982). Further neuropsychological studies will have to identify the time window overlaps with the critical period of cerebral growth and remodeling.

Another challenge is the metabolic control of children with ECT-PKU. Strong effects of Phe concentrations were found on cognitive performances. Although debated (Jahja et al., 2014), some evidence suggested that children with Phe levels less than 360  $\mu\text{mol/L}$  showed no executive or memory impairment, in particular in younger children (i.e. under 11 years) (Huijbregts et al., 2002a). Notwithstanding the positive effects of decreasing blood Phe levels, studies remained too sporadic to determine an international consensus about the *Phe level upper target* in relation with developmental milestones. European guidelines set a phenylalanine blood concentration of 360  $\mu\text{mol/L}$  as the upper target for the first 12 years of life and 600  $\mu\text{mol/L}$  for older children (van Spronsen et al., 2017). American guidelines advise 360  $\mu\text{mol/L}$  throughout life (Camp et al., 2014 ; Vockley et al., 2014). Thus, it might be important to study neuropsychological outcomes of patients with different age and different upper of Phe levels (e.g.,  $\leq 240$   $\mu\text{mol/L}$ , 240-360  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$ ). In particular, data about adolescents and adults is scarce. Further data collection within long-term international collaborative studies is therefore needed

## **Conclusion**

Similar to other reviews on the neuropsychological profile of individuals with ECT-PKU, this review suggested a potentially specific and central executive impairment in children with ECT-PKU. However, data remained contrasted with regard to the nature and the severity of the impairments, their persistence over time, their impacts on the everyday life, or their pathogenesis. Neuropsychological outcome remains an essential challenge to determine the threshold of Phe level and to adapt the therapeutic care and metabolic control of PKU patients. In this context, this review pointed out several new issues and prospective for future clinical researches. First of all, it would be helpful to use an integrative and developmental approach of neuropsychological profile. Considering EFs, we recommend a conceptual and longitudinal approach, in particular to discuss how speed of processing should be incorporated within the executive function construct and the age-related course of executive profile. Secondly, future investigations will have to focus on understanding the complex interrelationships between intellectual efficiency, non-executive abilities, academic skills, ADHD symptoms and EFs. Finally, as Phe concentrations have strong effects on neuropsychological performances, systematic and additional studies are needed to determine if medical improvements and new treatments may improve metabolic control, neuropsychological outcome and quality of life of children with ECT-PKU, without negative consequences.

**Table 1. Neuropsychological findings before 2000**

Article	Participants with ECT-PKU n Age (yrs)	Comparison group n	Intellectual efficiency	Oral language and learning abilities	Visual perception, visual-spatial abilities and motor skills	Memory	Executive functions, ADHD, and information processing speed
Burgard et al. (1996)	89 3 ; 6 ; 9 (longitudinal)	200 <sup>a</sup>	3 yrs.: CMM 6 + 9 yrs.: WPPSI + WISC-R (FSIQ*, VIQ*, PIQ*)				
Burgard et al. (1997)	23 7-15 (cross-sectional)	21 <sup>a,b,d</sup>					SVAT (FMSE, DPE, LPE) [PKU(c)] SVAT (FMSE*, DPE*, LPE*) [PKU(a)]
De Sonneville et al. (1990)	32 8.7	20 <sup>a,b</sup>	HAWIK-R (FSIQ*, PIQ*, VIQ)				SVAT (CAE, DPE) [PKU(l)] SVAT (CAE*, DPE*) [PKU(h)]
Diamond et al. (1997)	37 <1-7 (longitudinal)	25 <sup>siblings</sup> 36 <sup>a,b,c</sup> 25	STB		NVT [PKU(h), PKU(l)]		AB, OR, DN, TAP, 3P [PKU(l)] AB*, OR*, DN*, TAP*, 3P* [PKU(h)] 3-6B, CORSI [PKU(h), PKU(l)]
Diamond & Herzberg (1996)	12 7,82 (1,1)	29			Vistech*		
Griffiths et al. (1997)	15 12,1 (1,2)	None (test norms)				WDS	WLAB
Griffiths et al. (1998)	11 8,8	11 <sup>a</sup>				DS	CPT (C, RT)
Holtzman et al. (1986)	38 8	Not specified	WISC (FSIQ)	WRAT (R, A, S)			
Koch et al. (1984)	23 8	23	WISC (FSIQ)	WRAT (R, A, S)			

Mazzocco et al. (1994)	17 6-13	17 <sup>a, b, d</sup>		VMI, GC	CVLT <sup>(5, DR)</sup>	TOH, VST, MFFT, RFFT, CNT <sup>(E, T)</sup> , WCST
Michel et al. (1990)	132 <5 ; 5 ; 6 (longitudinal)	Not specified	<5 yrs. : CMM 5 yrs. : HAWIVA (PIQ, VIQ) 6 yrs. : HAWIVA (PIQ, VIQ)	5 + 6 yrs. : HAWIVA <sup>(MT*)</sup> , PET	5 yrs. : DTVP*, LOSKEF18 6 yrs. : DTVP, LOSKEF18	
Ozanne et al. (1990)	29 7-16	29 <sup>a, b, c</sup>		TOLD-P, TOLD-I, TOAL-2, SICD, FLTAC		
Stemerdink et al. (1995)	33 11.8 (2.9)	33 <sup>a, b, c</sup>	WISC-R <sup>(FSIQ, PIQ, VIQ*)</sup>		SMT	SRT, FLANK <sup>(RT, E)</sup>
Stemerdink et al. (1999)	36 13.3 (3)	36 <sup>a, b, c, d</sup>	WISC-R* <sup>(Matrix, Vocabulary)</sup>		Vistech	EF composite score*
Weglage et al. (1996)	20 10,1 (1,3)	20 <sup>a, b</sup>	CFT-20		MLS <sup>(FT*, LP*, S, FL, A, R)</sup>	WDS STROOP <sup>(I*, L*)</sup> , d2 <sup>(E*, RT*)</sup>
Weglage et al. (1999)	Assessment 3 years after 1996				MLS <sup>(FT, LP*, S, FL, A, R)</sup>	STROOP <sup>(I*, L*)</sup> , d2 <sup>(E, RT*)</sup>
Welsh et al. (1990)	11 4,64	11 <sup>a, b, c, d</sup>				EF composite score, *FLV <sup>(S*)</sup> , TOH*, VST*, FT
Williamson et al. (1981)	132 6	Not specified	STB*			

<sup>a</sup> age-controlled ; <sup>b</sup> genre-controlled ; <sup>c</sup> SES-controlled ; <sup>d</sup> IQ-controlled ; <sup>e</sup> Diabetic patients controls ; <sup>f</sup> ADHD patients controls ; \* impairments

PKU(h) = subgroup of patients with high Phe levels ; PKU(l) = subgroup of patients with low Phe levels ; PKU(c) = subgroup of children with ECT-PKU ; PKU(a) = subgroup of adolescents with ECT-PKU

**Table 2. Neuropsychological findings from 2000 to 2009**

Article	Participants with ECT-PKU n Age (yrs)	Comparison group n	Intellectual efficiency	Oral language and learning abilities	Visual perception, visual-spatial abilities and motor skills	Memory	Executive functions, ADHD, and information processing speed
Anderson et al. (2002)	44 5-18	80					BRIEF (GEC, MI, BRI, Inhibit, Emotional Control, Initiate, Working Memory, Plan/Organize, Organization of materials, Shift*, Monitor*)
Anderson et al. (2004)	32 11,2 (3,6)	34 <sup>a,c</sup>	WISC-III + WAIS (FSIQ*)	WRAT3 (R*, A*, S) <sup>§</sup> [PKU(wma)] WRAT3 (R, A, S) [PKU(wwma)]	ROCFT (C) [PKU(wma), PKU(wwma)]	RAVLT + RVDLT (1, Tot*) [PKU(wma)] RAVLT, RVDLT (1, Tot) [PKU(wwma)]	WCode*, WSymb, TEACH (DT*, Sky, Digit, CT), CNT (E*, T*), TOL, ROCFT (C) [PKU(wma)] WCode, WSymb, TEACH (DT, Sky, Digit, CT), CNT (E, T), TOL, ROCFT (C) [PKU(wwma)]
Anderson et al. (2007)	33 11,2 (3,6)	34 <sup>a,b,c</sup>	WISC-III + WAIS (FSIQ*)	WRAT3 (R*, A*, S)	ROCFT (C)	RAVLT+RVDLT (1, Tot*), WDS	WCode*, WSymb*, TEACH (DT*, Sky, Digit*, CT), CNT (E, T*), TOL, ROCF (C), COWAT
Antshel & Waisbren (2003a)	46 10,9 (2,1)	18 <sup>a,b</sup>	WISC-III (Block Design, Vocabulary)		ROCF (C*)	CVLT (Clu*, 5*), ROCF (M*)	WCode*, WSymb*, STROOP (I, L*), ROCF (C*), BRIEF (M*, BRI)
Antshel & Waisbren (2003b)	46 10,9 (2,1)	18 <sup>a,b,d</sup>					ADHD Rating Scales IV (Number of Inattention Symptoms*, Number of impulsive/hyperactive symptoms)
Araujo et al. (2009)	24 10.7 (2.5)	25 <sup>a</sup>	WASI (Matrix, Vocabulary)				GNG (C*, O, RT)
Chang et al. (2000)	32 11,9	None (test norms)		WJR (D*, WS*, MC*, AP, LWI, PC)			
Christ et al. (2006)	26 11.2 (3.1)	25 <sup>a,c</sup>	WASI* (Matrix, Vocabulary)				GNG (C*, RT) + ANTIS (RT*, E), FLANK (RT, E), STROOP (I)
Feldmann et al. (2002)	42 14,7 (2,9)	42 <sup>a,b,c,e</sup>	CFT-20				WCST, d2 (E, RT*), STROOP (L*, I*), TMTB (RT*)

Gassió et al. (2005)	37 9,9 (5,3)	29 <sup>a,b</sup>	KABC + WISC-R + WAIS (FSIQ <sup>a</sup> )		ROCF (C <sup>a</sup> ), PPT*, FT	CVLT + RAVLT (1, 5, DR), ROCF (M)	ROCF (C <sup>a</sup> ), CPT (C <sup>a</sup> , O, RT), TMTA (RT <sup>a</sup> ), TMTB (RT), STROOP (L <sup>a</sup> , I), WCST
Gassió et al. (2008)	36 9,7	29 <sup>a,b,c</sup>					CPT*
Griffiths et al. (2000)	57 8,1 (0,3)	None (test norms)	WISC-R + WISC-III (FSIQ <sup>a</sup> , VIQ <sup>a</sup> , PIQ <sup>a</sup> ) PIQ < VIQ				
Griffiths et al. (2005)	22 11,2 (2,9)	22 <sup>a,b,c</sup>		BAS-2 (VS, WD)	BAS-2 (PC <sup>a</sup> , RD)		TEACH (Skyl <sup>a</sup> , OW <sup>a</sup> , CC <sup>a</sup> , WW <sup>a</sup> , CT, MM, S, SDT, DT)
Huijbregts et al. (2002d)	67 7-14	73 <sup>a</sup>					ANT (MS) [PKU(h), PKU(l)] ANT (FA, FL, FI) [PKU(l)] ANT (FA <sup>a</sup> , FL <sup>a</sup> , FI <sup>a</sup> ) [PKU(h)]
Huijbregts et al. (2002c)	57 7-14 (cross-sectional)	65					ANT (SA) [PKU(l,c), PKU(l,a)] ANT (SA <sup>a</sup> ) [PKU(h,c), PKU(h,a)] ANT (BS <sup>a</sup> ) [PKU(h,c), PKU(h,a), PKU(l,c), PKU(l,a)]
Huijbregts et al. (2002a)	58 10,9 (cross-sectional)	69					ANT (SASV «Inhibition of prepotent responding» <sup>a</sup> ) [PKU(l,c), PKU(l,a), PKU(h,c), PKU(h,a)] ANT (SASV «attentional flexibility» <sup>a</sup> ) [PKU(h,c)] ANT (SASV «attentional flexibility» <sup>a</sup> ) [PKU(h,a), PKU(l,c), PKU(l,a)]
Huijbregts et al. (2003)	61 7-14 (cross-sectional)	69 <sup>d</sup>	WISC-R (FSIQ <sup>a</sup> )		ANT (T <sup>a</sup> , P <sup>a</sup> ) [PKU(h,c), PKU(l,c)] ANT (T <sup>a</sup> , P <sup>a</sup> ) [PKU(h,a), PKU(l,a)]		ANT (BS <sup>a</sup> ) [PKU(h,c), PKU(h,a), PKU(l,c), PKU(l,a)] ANT (T <sup>a</sup> , P <sup>a</sup> ) [PKU(h,c), PKU(l,c)] ANT (T <sup>a</sup> , P <sup>a</sup> ) [PKU(h,a), PKU(l,a)]
Leuzzi et al. (2004)	14 10,8	14 <sup>a,b,c,d</sup>			ROCF (C <sup>a</sup> )	ROCF (M <sup>a</sup> ) [PKU(h)] ROCF (M <sup>a</sup> ) [PKU(l)]	TOL*, ELAB*, ROCF (C <sup>a</sup> ), WCST*, VST, WST, MML [PKU(h)] TOL, ELAB*, ROCF (C <sup>a</sup> ), WCST, VST, WST, MML [PKU(l)]
Luciana et al. (2001)	18 17,88 (2,74)	16 <sup>a,b,c</sup> 17 <sup>e</sup>					EF composite score

Sharman et al. (2009a)	10 8-17	6 <sup>a</sup>					BRIEF (GEC, MI, BRI, Shift, Monitor, Emotional Control, Plan/Organize, Organization of materials, Initiate*, Working Memory*)
Smith et al. (2000)	19 9,4 (2,9)	19 <sup>a,b,d</sup>				VLT* [PKU(h)] VLT [PKU(l)]	WCST, FAS, SOPT [PKU(l)] WCST*, FAS, SOPT [PKU(h)]
Stemerink et al. (2000)	30 12,3 (2,5)	n = 23 <sup>a,b,c,d</sup>		ACH*			
VanZutphen et al. (2007)	15 8-20	None (test norms)	WASI (Matrix, Vocabulary)				DKEFS (S*, TMT*, FLG*, FLV, TOW, CWI)
White et al. (2001)	23 10,7 (3,4) (cross-sectional)	23 <sup>a</sup>				CVLT (1, 5*, DR, Clu*, P, I) CVLT (1, 5, DR, Clu, P, I) [PKU(c)] CVLT (1, 5*, DR, Clu, P, I) [PKU(a)]	STROOP (L*, I), FLV (P*, S), WCST [PKU(c), PKU(a)]
White et al. (2002)	20 11,4 (3,5) (cross-sectional)	20 <sup>a</sup>		WJR (PV)	WJR (SR)		WMT [PKU(c)] WMT* [PKU(a)]
Wiersema et al. (2005)	9 9,2 (1,9)	9 <sup>a,d</sup> 9 <sup>f</sup>	WAIS-III (FSIQ)				GNG (C*, RT)

<sup>a</sup> age-controlled ; <sup>b</sup> genre-controlled ; <sup>c</sup> SES-controlled ; <sup>d</sup> IQ-controlled ; <sup>e</sup> Diabetic patients controls ; <sup>f</sup> ADHD patients controls ; \* impairments

PKU(h) = subgroup of patients with high Phe levels ; PKU(l) = subgroup of patients with low Phe levels ; PKU(c) = subgroup of children with ECT-PKU ; PKU(a) = subgroup of adolescents with ECT-PKU ; PKU(wma) = subgroup of patients with white matter abnormalities ; PKU(wwma) = subgroup of patients without white matter abnormalities

**Table 3. Neuropsychological findings from 2010 to 2017**

Article	Participants with ECT-PKU n Age (yrs)	Comparison group n	Intellectual efficiency	Oral language and learning abilities	Visual perception, visual-spatial abilities and motor skills	Memory	Executive functions, ADHD, and information processing speed
Araujo et al. (2013)	61 7-17	80 <sup>a,b,c,d</sup>					GNG <sup>(C*, O, RT)</sup>
Banerjee et al. (2011)	32 12,2 (3,9)	41 <sup>a,b,c,d</sup>	WASI				PKU < FLV <sup>(PTot*, PSwi*, PClu, SClu, STot + SSwi "Food/Drink"*, STot + SSwi "Animal")</sup>
Cappelletti et al. (2013)	35 11,5 (6,2) (cross-sectional)	None (test norms)	WPPSI + WISC-III <sup>(FSIQ)</sup> + WAIS <sup>(FSIQ)</sup> VIQ = PIQ				TOL* [PKU(c) < PKU(a)]
Christ et al. (2010b)	6 18,3 (4,9)	6 <sup>a,b</sup>	WASI <sup>(Matrix, Vocabulary)</sup>				NBACK <sup>(RT*, E)</sup>
DaSilva & Lamônica (2010)	10 3-6	10 <sup>a,b,c</sup>		DDSTII <sup>(LGG*)</sup>	DDSTII <sup>(MFA, MG)</sup>		
Jahja et al. (2014)	63 10,8 (2,3)	73 <sup>a</sup>					ANT <sup>(SASV, P, FL, SA)</sup> [PKU(l)] ANT <sup>(SASV*, P*, FL*, SA*)</sup> [PKU(h)]
Jahja et al. (2016)	39 7-17	42 <sup>a,b,c,d</sup>	WISC-III* <sup>(Block design, Vocabulary)</sup>				SCST, SSRS, FR, IFE [PKU(c)] RME*, FPT*, SSRS, FR, IFE [PKU(a)]
Janos et al. (2012)	42 11,8 (3,5)	81 <sup>a,c</sup>	WASI* <sup>(Matrix, Vocabulary)</sup>			CVLT	SRT*, NBACK*, GNG <sup>(C*, RT*)</sup> , DS, FLV <sup>(S Food/Drink)</sup>
Sharman et al. (2015)	13 13,9 (1,8)	9					PKU = BRIEF <sup>(GEC, Working Memory)</sup>
Soleymani et al. (2015)	n = 30 4-6,5	42 <sup>a,b,c</sup>	WPPSI <sup>(FSIQ*, VIQ*)</sup>	TOLD-P <sup>(SE*, SL*, LI*, OR*, SP*, SY*)</sup>			

<sup>a</sup> age-controlled ; <sup>b</sup> genre-controlled ; <sup>c</sup> SES-controlled ; <sup>d</sup> IQ-controlled ; <sup>e</sup> Diabetic patients controls ; <sup>f</sup> ADHD patients controls ; \* impairments

PKU(h) = subgroup of patients with high Phe levels ; PKU(l) = subgroup of patients with low Phe levels ; PKU(c) = subgroup of children with ECT-PKU ; PKU(a) = subgroup of adolescents with ECT-PKU

**Table 4. List of abbreviations used for the tools**

**Executive functions, ADHD and information processing speed**

<b>AB</b>	AB Task	<b>d2</b>	d2 Attention Test	<b>STROOP</b> <sup>(I)</sup>	Stroop-Interference test
<b>ANT</b>	Amsterdam Neuropsychological Tasks	<b>d2</b> <sup>(E)</sup>	d2 – Errors	<b>SOPT</b>	Self-Ordered Pointing Test
<b>ANT</b> <sup>(BS)</sup>	ANT – Baseline Speed	<b>d2</b> <sup>(RT)</sup>	d2 – Reaction Time	<b>SSRS</b>	Social Skills Rating System
<b>ANT</b> <sup>(T)</sup>	ANT – Tracking	<b>ELAB</b>	Elithorn’s Perceptual Maze Test	<b>SRT</b>	Simple reaction time task
<b>ANT</b> <sup>(P)</sup>	ANT – Pursuit	<b>FAS</b>	FAS task	<b>SVAT</b>	Sonneville Visual Attention Task
<b>ANT</b> <sup>(MS)</sup>	ANT – Memory Search	<b>FPT</b>	Faux-Pas Recognition Test	<b>SVAT</b> <sup>(DPE)</sup>	SVAT – Dot Pattern Exercise
<b>ANT</b> <sup>(FA)</sup>	ANT – Focused Attention	<b>FLANK</b>	Flanker Task	<b>SVAT</b> <sup>(FMSE)</sup>	SVAT – Finger Motor Speed Exercise
<b>ANT</b> <sup>(FL)</sup>	ANT – Flanker Interference	<b>FLANK</b> <sup>(RT)</sup>	FLANK – Reaction Time	<b>SVAT</b> <sup>(LPE)</sup>	SVAT – Letter Pattern Exercise
<b>ANT</b> <sup>(FI)</sup>	ANT – Feature Identification	<b>FLANK</b> <sup>(E)</sup>	FLANK – Errors	<b>SVAT</b> <sup>(CAE)</sup>	SVAT – Calculation Exercise
<b>ANT</b> <sup>(SA)</sup>	ANT – Sustained Attention-Dots	<b>FLV</b>	Verbal Fluency	<b>TAP</b>	Tapping Task
<b>ANT</b> <sup>(SASV)</sup>	ANT – Shifting Attentionnal Set-Visual	<b>FLV</b> <sup>(P)</sup>	FLV – Phonemic	<b>TEACH</b>	Test of Everyday Attention for Children
<b>ANTIS</b>	Antisaccade task	<b>FLV</b> <sup>(S)</sup>	FLV – Semantic	<b>TEACH</b> <sup>(Sky)</sup>	TEA-Ch-Sky Search
<b>ANTIS</b> <sup>(RT)</sup>	ANTIS – Reaction Time	<b>FLV</b> <sup>(PTot)</sup>	FLV – Phonemic – Total Words	<b>TEACH</b> <sup>(CT)</sup>	TEA-Ch-Code Transmission
<b>ANTIS</b> <sup>(E)</sup>	ANTIS – Errors	<b>FLV</b> <sup>(PClu)</sup>	FLV – Phonemic – Clusters	<b>TEACH</b> <sup>(Digit)</sup>	TEA-Ch-Digital Distraction
<b>BRIEF</b>	Behavior Rating Inventory of Executive Function	<b>FLV</b> <sup>(PSwi)</sup>	FLV – Phonemic – Switches	<b>TEACH</b> <sup>(DT)</sup>	TEA-Ch-Sky Search Dual Task
<b>GEC</b>	General Executive Composite	<b>FLV</b> <sup>(STot)</sup>	FLV – Semantic – Total Words	<b>TEACH</b> <sup>(CC)</sup>	TEA-Ch-Creature Counting
<b>MI</b>	Metacognitive Index	<b>FLV</b> <sup>(SCLu)</sup>	FLV – Semantic – Clusters	<b>TEACH</b> <sup>(WW)</sup>	TEA-Ch-Walk / Don’t Walk
<b>BRI</b>	Behavior Regulation Index	<b>FLV</b> <sup>(SSwi)</sup>	FLV – Semantic – Switches	<b>TEACH</b> <sup>(OW)</sup>	TEA-Ch-Opposite Worlds
<b>CNT</b>	Contingency Naming Test	<b>FR</b>	Facial Recognition	<b>TEACH</b> <sup>(MM)</sup>	TEA-Ch-Map Mission
<b>CNT</b> <sup>(E)</sup>	CNT-Errors	<b>IFE</b>	Identification of Facial Emotions	<b>TEACH</b> <sup>(S)</sup>	TEA-Ch-Score!
<b>CNT</b> <sup>(T)</sup>	CNT-Time	<b>GNG</b>	Go/No-Go	<b>TEACH</b> <sup>(SDT)</sup>	TEA-Ch-Score! Dual Task
<b>CORSI</b>	Corsi-Milner recency discrimination test	<b>GNG</b> <sup>(O)</sup>	GNG – Omissions	<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>COWAT</b>	Word Association Test	<b>GNG</b> <sup>(C)</sup>	GNG – Commissions	<b>TMTA</b> <sup>(RT)</sup>	TMT – A – Reaction Time
<b>CPT</b>	Continuous Performance Test	<b>GNG</b> <sup>(RT)</sup>	GNG – Reaction Time	<b>TMTB</b> <sup>(RT)</sup>	TMT – B – Reaction Time
<b>CPT</b> <sup>(O)</sup>	CPT – Omissions	<b>MFFT</b>	Matching Familiar Figures Test	<b>TOH</b>	Tower Of Hanoi
<b>CPT</b> <sup>(C)</sup>	CPT – Commissions	<b>MML</b>	Luria Motor Motor Learning Test	<b>TOL</b>	Tower Of London
<b>CPT</b> <sup>(RT)</sup>	CPT – Reaction Time	<b>NBACK</b>	NBACK task	<b>VST</b>	Visual Search Test
<b>DKEFS</b>	Delis-Kaplan Executive Function System	<b>NBACK</b> <sup>(RT)</sup>	NBACK – Reaction Time	<b>WCode</b>	Weschler Scales Code
<b>DKEFS</b> <sup>(S)</sup>	DKEFS- Sorting	<b>NBACK</b> <sup>(E)</sup>	NBACK – Errors	<b>WLAB</b>	Weschler Mazes
<b>DKEFS</b> <sup>(TMT)</sup>	DKEFS-Trail Making	<b>OR</b>	Object Retrieval Task	<b>WMT</b>	Experimental Working Memory Tasks
<b>DKEFS</b> <sup>(FLG)</sup>	DKEFS-Design Fluency	<b>RFFT</b>	Ruff Figural Fluency Test	<b>Wsymb</b>	Weschler Scales Symboles
<b>DKEFS</b> <sup>(FLV)</sup>	DKEFS-Verbal Fluency	<b>RME</b>	Reading the Mind in the Eyes Test	<b>WCST</b>	Wisconsin Card Sorting Test
<b>DKEFS</b> <sup>(TOW)</sup>	DKEFS-Tower	<b>SCST</b>	Social Cognitive Skills Test	<b>WST</b>	Weigl’s Sorting Test
<b>DKEFS</b> <sup>(CWI)</sup>	DKEFS-Color Word Interference	<b>STROOP</b>	Stroop Color and Word test	<b>3P</b>	Three Pegs Task
<b>DN</b>	Day-Night Stroop-like Test	<b>STROOP</b> <sup>(L)</sup>	Stroop- Word reading	<b>3-6B</b>	Three or Six Boxes Task

## Intellectual Efficiency

<b>CFT-20</b>	Culture Fair Intelligence Tests	<b>HAWIVA</b>	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter	<b>WASI</b> (VIQ)	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Verbal IQ
<b>CMM</b>	Columbia Mental Maturity Scale	<b>HAWIVA</b> <sup>(MT)</sup>	HAWIVA - Mathematical Thinking	(PIQ)	Performance IQ
<b>DDSTII</b>	Denver Developmental Screening Test-II	<b>KABC</b>	Kaufman Assessment Battery for Children	(FSIQ)	Full Scale IQ
<b>DDSTII</b> <sup>(LGG)</sup>	DDSTII - Language	<b>STB</b>	Stanford-Binet Intelligence Scale	<b>WISC</b>	Wechsler Intelligence Scale for Children
<b>DDSTII</b> <sup>(MFA)</sup>	DDSTII - Motor Fine Adaptive	<b>TM</b>	Terman-Merrill Test	<b>WISC-R</b>	WISC-Revised
<b>DDSTII</b> <sup>(MG)</sup>	DDSTII - Gross Motor	<b>WAIS</b>	Wechsler Intelligence Scale for Adults	<b>WISC-III</b>	WISC-3 <sup>rd</sup> Edition
<b>HAWIK-R</b>	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder	<b>WAIS-III</b>	WAIS-3 <sup>rd</sup> Edition	<b>WPPSI</b>	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
				<b>WPPSI-R</b>	WPPSI--Revised

## Visual perception, visual-spatial abilities and motor skills

<b>BAS-2</b>	British Abilities Scales 2 <sup>nd</sup> edition	<b>MLS</b>	Motorische Leistungsserie	<b>NVT</b>	Experimental Non-Verbal Tasks
<b>BAS-2</b> <sup>(RD)</sup>	BAS-2 Recall of Designs	<b>MLS</b> <sup>(LP)</sup>	MLS – Long Pins	<b>PPT</b>	Purdue Pegboard Test
<b>BAS-2</b> <sup>(PC)</sup>	BAS-2 Pattern Construction	<b>MLS</b> <sup>(FT)</sup>	MLS – Finger Tapping	<b>ROCF</b> <sup>(C)</sup>	Rey Osterreith Complex Figure - Copy
<b>DTVP</b>	Frostig - Developmental Test of Visual Perception	<b>MLS</b> <sup>(S)</sup>	MLS - Steadiness	<b>Vistech</b>	Visual Contrast Sensitivity Test
<b>FT</b>	Finger Tapping Task	<b>MLS</b> <sup>(FL)</sup>	MLS - Follow Lines	<b>VMI</b>	Woodcock Johnson – Revised
<b>GC</b>	Gestalt Closure subtest of KABC	<b>MLS</b> <sup>(A)</sup>	MLS - Aiming	<b>WJR</b>	Beery- Developmental Test of Visual motor Integration
<b>LOSKF18</b>	Lincoln-Oseretzky-Skala	<b>MLS</b> <sup>(R)</sup>	MLS – Rotor	<b>WJ</b> <sup>(SR)</sup>	WJ – Spatial Relations

## Oral language and learning abilities

<b>ACH</b>	Achenbach questionnaire teacher's rating	<b>TOLD-P</b> <sup>(SY)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Syntax	<b>WJR</b> <sup>(MC)</sup>	WJR – Maths Calculation
<b>BAS-2</b>	British Abilities Scales 2 <sup>nd</sup> E.	<b>TOLD-P</b> <sup>(LI)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Listening	<b>WJR</b> <sup>(AP)</sup>	WJR – Applied Problems
<b>BAS-2</b> <sup>(WD)</sup>	BAS-2 Word Definitions	<b>TOLD-P</b> <sup>(OR)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Organizing	<b>WJR</b> <sup>(D)</sup>	WJR – Dictation
<b>BAS-2</b> <sup>(VS)</sup>	BAS-2 Verbal Similarities	<b>TOLD-P</b> <sup>(SP)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Speaking	<b>WJR</b> <sup>(PV)</sup>	WJR – Picture Vocabulary
<b>FLTAC</b>	Fisher-Logemann Test of Articulation Competence	<b>TOLD-P</b> <sup>(SL)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Spoken	<b>WRAT</b>	Wide Range Achievement Test
<b>PET</b>	Psycholinguistischer Entwicklungstest	<b>TOAL-2</b>	Test of Adolescent Language	<b>WRAT3</b>	WRAT – 3 <sup>rd</sup> Edition
<b>SICD</b>	Sequenced Inventory of Communication Development	<b>WJR</b>	Woodcock Johnson – Revised	<b>WRAT</b> <sup>(S)</sup>	WRAT - Spelling
<b>TOLD-I</b>	Test of Language Development-Intermediate	<b>WJR</b> <sup>(LW)</sup>	WJR – Letter Word Identification	<b>WRAT</b> <sup>(R)</sup>	WRAT - Reading
<b>TOLD-P</b>	Test of Language Development-Primary	<b>WJR</b> <sup>(PC)</sup>	WJR – Passage Comprehension	<b>WRAT</b> <sup>(A)</sup>	WRAT - Arithmetic
<b>TOLD-P</b> <sup>(SE)</sup>	TOLD-P – Composite Score for Semantics	<b>WJR</b> <sup>(WS)</sup>	WJR – Writing Samples		

## Memory

<b>CVLT</b>	California Verbal Learning Test	<b>DS</b>	Digit Span	<b>RVDLT</b>	Rey Visual Design Learning Test
<b>CVLT</b> <sup>(1)</sup>	CVLT - Immediate Recall	<b>RAVLT</b>	Rey Auditory Verbal Learning Test	<b>RVDLT</b> <sup>(Tot)</sup>	RVDLT – Total designs recalled
<b>CVLT</b> <sup>(5)</sup>	CVLT – Trial 5 Number Correct	<b>RAVLT</b> <sup>(Tot)</sup>	RAVT - Total words recalled	<b>RVDLT</b> <sup>(1)</sup>	RVDLT – Immediate Recall
<b>CVLT</b> <sup>(Clu)</sup>	CVLT – Semantic Cluster Ratio	<b>RAVLT</b> <sup>(1)</sup>	RAVT – Immediate Recall	<b>SMT</b>	Sternberg Memory Search task
<b>CVLT</b> <sup>(P)</sup>	CVLT – Perseverations	<b>RAVLT</b> <sup>(5)</sup>	RAVT - Trial 5 Number Correct	<b>VLT</b>	Verbal Learning Task
<b>CVLT</b> <sup>(I)</sup>	CVLT – Intrusions	<b>ROCF</b> <sup>(M)</sup>	Rey Osterreith Complex Figure - Memory	<b>WDS</b>	Wechsler Scales Digit Span
<b>CVLT</b> <sup>(DR)</sup>	CVLT – Delay Recall				

## References

- Acosta, P. B., & Matalon, K. M. (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 119-74.
- Anastasoae, V., Kurzius, L., Forbes, P., & Waisbren, S. (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 95(1), 17-20.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P., & Leuzzi, V. (2010). White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 3-9.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 645-668.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Warwick, L., Casanelia, S., ... & Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 230-238.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003a). Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003b). Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(6), 565-574.
- Araujo, G. C., Christ, S. E., Grange, D. K., Steiner, R. D., Coleman, C., Timmerman, E., & White, D. A. (2013). Executive response monitoring and inhibitory control in children with phenylketonuria: effects of expectancy. *Developmental Neuropsychology*, 38(3), 139-152.
- Araujo, G. C., Christ, S. E., Steiner, R. D., Grange, D. K., Nardos, B., McKinstry, R. C., & White, D. A. (2009). Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 23(1), 130-134.

- Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Cregan, L. S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, *87*(5), 565-570.
- Arnold, G. L., Vladutiu, C. J., Orlowski, C. C., Blakely, E. M., & DeLuca, J. (2004). Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 137-143.
- Artuch, R., Colomé, C., Sierra, C., Brandi, N., Lambruschini, N., Campistol, J., ... & Vilaseca, M. A. (2004). A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clinical Biochemistry*, *37*(3), 198-203.
- Banerjee, P., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2011). Executive strategic processing during verbal fluency performance in children with phenylketonuria. *Child Neuropsychology*, *17*(2), 105-117.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65-94.
- Berry, H. K., Brunner, R. L., Hunt, M. M., & White, P. P. (1990). Valine, isoleucine, and leucine: a new treatment for phenylketonuria. *American Journal of Diseases of Children*, *144*(5), 539-543.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, *376*(9750), 1417-1427.
- Brumm, V. L., & Grant, M. L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 18-21.
- Bull, R., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2008). Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: Longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental Neuropsychology*, *33*(3), 205-228.
- Burgard, P., Schmidt, E., Rupp, A., Schneider, W., & Bremer, H. J. (1996). Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *155*(1), 33-38.
- Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V., & Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, *41*(3), 368-374.
- Burton, B. K., Bausell, H., Katz, R., LaDuca, H., & Sullivan, C. (2010). Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism*, *101*(2), 110-114.

- Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F., Crombez, E. A., ... & Dorenbaum, A. (2007). The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *30*(5), 700-707.
- Burton, B., Grant, M., Feigenbaum, A., Singh, R., Hendren, R., Siriwardena, K., K., ... & Stahl, S. (2015). A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *114*(3), 415-424.
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, *112*(2), 87-122.
- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *34*(6), 392-398.
- Castaño, A., Ayala, A., Rodríguez-Gómez, J. A., Herrera, A. J., Cano, J., & Machado, A. (1997). Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochemistry International*, *30*(6), 549-555.
- Chang, P. N., Gray, R. M., & O'Brien, L. L. (2000). Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *159*(14), 96-99.
- Chevignard, M. P., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review. *Brain Injury*, *26*(9), 1033-1057.
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010a). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 22-32.
- Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010b). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 33-40.
- Christ, S. E., Steiner, R. D., Grange, D. K., Abrams, R. A., & White, D. A. (2006). Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *30*(3), 845-864.

- Colomé, C., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Sierra, C., Brandi, N., Lambruschini, N., ... & Campistol, J. (2003). Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(1), 185-188.
- Da Silva, G. K., & Lamônica, D. A. (2010). Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test-Denver II. *Prò-fono*, 22(3), 345-351.
- de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D. J., de Valk, H. W., Paans, A. M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 133-141.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.
- Dennis, M., Francis, D. J., Cirino, P. T., Schachar, R., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 331-343.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology*, 33(4), 474-504.
- De Sonneville, L. M., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics*, 149(1), 39-44.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Diamond, A., & Herzberg, C. (1996). Impaired sensitivity to visual contrast in children treated early and continuously for phenylketonuria. *Brain*, 119(2), 523-538.
- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(4), 1-206.
- dos Santos, L. L., de Castro Magalhães, M., Januário, J. N., de Aguiar, M. J. B., & Carvalho, M. R. S. (2006). The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genetics and Molecular Research*, 5(1), 33-44.
- Dyer, C. A. (1999). Pathophysiology of phenylketonuria. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(2), 104-112.
- Erlandsen, H., & Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 24(2), 213-230.

- Etzel, M. R. (2004). Manufacture and use of dairy protein fractions. *The Journal of Nutrition*, 134(4), 996-1002.
- Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2005). Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: Blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents young adults. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(4), 445-455.
- Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research*, 51(6), 761-765.
- Fiege, B., & Blau, N. (2007). Assessment of tetrahydrobiopterin (BH 4) responsiveness in phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, 150(6), 627-630.
- Fonnesbeck, C. J., McPheeters, M. L., Krishnaswami, S., Lindegren, M. L., & Reimschisel, T. (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(5), 757-766.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenyl-alaninaemia: experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(7), 443-448.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Colome, R., & Campistol, J. (2008). Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology*, 22(4), 426-431.
- Gassió, R., Vilaseca, M. A., Lambruschini, N., Boix, C., Fusté, M. E., & Campistol, J. (2010). Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 75-78.
- Gioia, G. A., Kenworthy, L., & Isquith, P. K. (2010). Executive function in the real world: BRIEF lessons from Mark Ylvisaker. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 25(6), 433-439.
- Goldman-Rakic, P. S., & Brown, R. M. (1982). Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Developmental Brain Research*, 4(3), 339-349.
- Griffiths, P., Campbell, R., & Robinson, P. (1998). Executive function in treated phenylketonuria as measured by the one-back and two-back versions of the continuous performance test. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 21(2), 125-135.

- Griffiths, P., Demellweek, C., Fay, N., Robinson, P., & Davidson, D. C. (2000). Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, *82*(3), 209-215.
- Griffiths, P., Robinson, P., Davies, R., Hayward, K., Lewis, K., Livingstone, K., & Plews, S. (2005). Speed of decision-making and set-switching: subtle executive deficits in children with treated phenylketonuria. *Educational and Child Psychology*, *22*(2), 81-89.
- Griffiths, P., Tarrini, M., & Robinson, P. (1997). Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, *41*(4), 317-323.
- Griffiths, P., Ward, N., Harvie, A., & Cockburn, F. (1998). Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenylalanine intake in treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *21*(1), 29-38.
- Harding, C. O., & Gibson, K. M. (2010). Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *33*(6), 681-687.
- Heintz, C., Cotton, R. G., & Blau, N. (2013). Tetrahydrobiopterin, its mode of action on phenylalanine hydroxylase, and importance of genotypes for pharmacological therapy of phenylketonuria. *Human Mutation*, *34*(7), 927-936.
- Holtzman, N. A., Kronmal, R. A., Doorninck, W. V., Azen, C., Koch, R., & Writing Committee for the Collaborative Study of Children Treated for Phenylketonuria. (1986). Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *New England Journal of Medicine*, *314*(10), 593-598.
- Hood, A., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R., & White, D. A. (2014). Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *111*(4), 445-451.
- Hoskins, J., Jack, G., Peiris, R. D., Starr, D. T., Wade, H., Wright, E., & Stern, J. (1980). Enzymatic control of phenylalanine intake in phenylketonuria. *The Lancet*, *315*(8165), 392-394.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., Sergeant, J., & van Spronsen, F. J. (2002a). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *22*(2), 481-499.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., & Sergeant, J. A. (2002b). Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated

- phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(6), 419-430.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002c). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*, 17(3), 369-379.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002d). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 697-712.
- Huijbregts, S. C., Gassió, R., & Campistol, J. (2013). Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 25-30.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Der Meere, J. J., & van Spronsen, F. J. (2014). Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, 164(4), 895-899.
- Jahja, R., van Spronsen, F. J., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & Huijbregts, S. C. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39(3), 355-362.
- Janos, A. L., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 26(6), 735-743.
- Janzen, D., & Nguyen, M. (2010). Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 47-51.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233.
- Karačić, I., Meili, D., Sarnavka, V., Heintz, C., Thöny, B., Ramadža, D. P., ... & Blau, N. (2009). Genotype-predicted tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>)-responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 97(3), 165-171.

- Kaufman, S., Berlow, S., Summer, G. K., Milstien, S., Schulman, J. D., Orloff, S., ... & Pueschel, S. (1978). Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of bipterin: a variant form of phenylketonuria. *New England Journal of Medicine*, 299(13), 673-679.
- Koch, R., Azen, C., Friedman, E. G., & Williamson, M. L. (1984). Paired comparisons between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 7(2), 86-90.
- Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W., Rouse, B., ... & Azen, C. (2002). Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(5), 333-346.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59-80.
- Leuret, O., Barth, M., Kuster, A., Eyer, D., De Parscau, L., Odent, S., ... & Labarthe, F. (2012). Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(6), 975-981.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(2), 115-125.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, 7(3), 377-395.
- Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P., Trefz, F. K., ... & Dorenbaum, A. (2007). Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, 370(9586), 504-510.
- Lombeck, I., Jochum, F., & Terwolbeck, K. (1996). Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 155, 140-144.
- Longo, N., Siriwardena, K., Feigenbaum, A., Dimmock, D., Burton, B. K., Stockler, S., ... & Prasad, S. (2015). Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genetics in Medicine*, 17(5), 365-373.

- Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development, 72*(6), 1637-1652.
- MacDonald, A. (2000). Diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics, 159*(14), 136-141.
- Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Burlina, A. B., Burlina, A. P., Braga, C., ... & Guttler, F. (2007). Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 30*(2), 153-158.
- Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Grechanina, E., Novikov, P., McDonald, J. D., ... & Guttler, F. (2006). Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *Journal of Inherited Metabolic Disease, 29*(6), 732-738.
- Mazzocco, M. M., Nord, A. M., van Doorninck, W., Greene, C. L., Kovar, C. G., & Pennington, B. F. (1994). Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 10*(2), 133-151.
- McCandless, S., & O'Laughlin, L. (2007). The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders, 10*(4), 381-389.
- Michel, U., Schmidt, E., & Batzler, U. (1990). Results of psychological testing of patients aged 3–6 years. *European Journal of Pediatrics, 149*, 34-38.
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine, 13*(8), 697-707.
- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review, 17*(2), 91-101.
- Ney, D. M., Gleason, S. T., van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Nelson, K. L., Etzel, M. R., ... & Wolff, J. A. (2009). Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 32*(1), 32-39.
- Ozanne, A. E., Krimmer, H., & Murdoch, B. E. (1990). Speech and language skills in children with early treated phenylketonuria. *American Journal on Mental Retardation, 94*(6), 625-632.
- Pardridge, W. M. (1998). Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical Research, 23*(5), 635-644.

- Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., & Bremer, H. J. (1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *Journal of Clinical Investigation*, *103*(8), 1169-1178.
- Przyrembel, H., & Bremer, H. J. (2000). Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *159*(14), 129-135.
- Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J. L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de Neuropsychologie*, *4*(4), 287-297.
- Roy, A., Roulin, J. L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., ... & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(6), 1056-1063.
- Schindeler, S., Ghosh-Jerath, S., Thompson, S., Rocca, A., Joy, P., Kemp, A., ... & Christodoulou, J. (2007). The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Molecular Genetics and Metabolism*, *91*(1), 48-54.
- Schweizer, U., Bräuer, A. U., Köhrle, J., Nitsch, R., & Savaskan, N. E. (2004). Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*, *45*(3), 164-178.
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In C. R. Scriver, A. L. Baudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1667-1724). New York : McGraw Hill.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009a). Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics*, *75*(2), 169-174.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009b). A preliminary investigation of the role of the phenylalanyl: tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Developmental Neuropsychology*, *35*(1), 57-65.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2015). Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Molecular Genetics and Metabolism reports*, *4*, 87-88.
- Smith, M. L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W. B., Feigenbaum, A., & Clarke, J. T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation*, *105*(2), 69-80.
- Smith, Q. R. (2000). Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *The Journal of Nutrition*, *130*(4), 1016-1022.

- Soleymani, Z., Keramati, N., Rohani, F., & Jalaei, S. (2015). Factors influencing verbal intelligence and spoken language in children with phenylketonuria. *Indian Pediatrics*, *52*(5), 397-401.
- Stemerding, B. A., Kalverboer, A. F., van der Meere, J. J., van der Molen, M. W., Huisman, J., de Jong, L. W. A., ... & van Spronsen, F. J. (2000). Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *23*(6), 548-562.
- Stemerding, B. A., van der Meere, J. J., van der Molen, M. W., Kalverboer, A. F., Hendrikx, M. M. T., Huisman, J., ... & Verkerk, P. H. (1995). Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *154*(9), 739-746.
- Stemerding, B. A., van der Molen, M. W., Kalverboer, A. F., van der Meere, J. J., Huisman, J., de Jong, L. W., ... & van Spronsen, F. J. (1999). Prefrontal dysfunction in early and continuously treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *16*(1), 29-57.
- Stevenson, M., & McNaughton, N. (2013). A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?. *Brain Research Bulletin*, *99*, 63-83.
- Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *159*(14), 109-113.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2008). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, *15*(1), 53-72.
- van Bakel, M. M., Printzen, G., Wermuth, B., & Wiesmann, U. N. (2000). Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *72*(4), 976-981.
- van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Gleason, S. T., Etzel, M. R., Clayton, M. K., Wolff, J. A., & Ney, D. M. (2009). Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(4), 1068-1077.
- van Spronsen, F. J., Huijbregts, S. C., Bosch, A. M., & Leuzzi, V. (2011). Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Molecular Genetics and Metabolism*, *104*, 45-51.

- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & MacDonald, A (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743-756.
- van Vliet, D., Bruinenberg, V. M., Mazzola, P. N., van Faassen, M. H., de Blaauw, P., Kema, I. P., ... & van Spronsen, F. J. (2015). Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in phenylketonuria mice. *PloS one*, 10(12), 1-18.
- VanZutphen, K. H., Packman, W., Sporri, L., Needham, M. C., Morgan, C., Weisiger, K., & Packman, S. (2007). Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Genetics*, 72(1), 13-18.
- Viau, K. S., Wengreen, H. J., Ernst, S. L., Cantor, N. L., Furtado, L. V., & Longo, N. (2011). Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(4), 963-971.
- Vilaseca, M. A., Lambruschini, N., Gómez-López, L., Gutiérrez, A., Fusté, E., Gassió, R., ... & Campistol, J. (2010). Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutricion Hospitalaria*, 25(1), 60-66.
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., ... & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(2), 188-200.
- Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92(1), 63-70.
- Weglage, J., Grenzebach, M., Pietsch, M., Feldmann, R., Linnenbank, R., Denecke, J., & Koch, H. G. (2000). Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 23(5), 487-496.
- Weglage, J., Pietsch, M., Denecke, J., Sprinz, A., Feldman, R., Grenzebach, M., & Ullrich, K. (1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 22(6), 693-705.
- Weglage, J., Pietsch, M., Fünders, B., Koch, H. G., & Ullrich, K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria—result of impaired frontal lobe functions?. *European Journal of Pediatrics*, 155(3), 200-204.

- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development, 61*(6), 1697-1713.
- White, D. A., Antenor-Dorsey, J. A. V., Grange, D. K., Hershey, T., Rutlin, J., Shimony, J. S., ... & Christ, S. E. (2013). White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH 4) in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 110*(3), 213-217.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology, 15*(2), 221-229.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2002). Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*(1), 1-11.
- Wiersema, J. R., van Der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2005). State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early-and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 28*(6), 831-843.
- Williamson, M. L., Koch, R., Azen, C., & Chang, C. (1981). Correlates of intelligence test results in treated phenylketonuric children. *Pediatrics, 68*(2), 161-167.
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Gaswami (Ed.), *Handbook of childhood cognitive development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.
- Zhang, Z. X., Ye, J., Qiu, W. J., Han, L. S., & Gu, X. F. (2005). Screening and diagnosis of tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency with tetrahydrobiopterin loading test. *Zhonghua er ke za zhi, 43*(5), 335-339.

## ARTICLE 2

---

### **L'hypothèse dysexécutive chez l'enfant atteint de phénylcétonurie : revue de littérature et prospective de recherche**

Marie Canton<sup>a,b,c</sup>, Didier Le Gall<sup>c,d</sup>, François Feillet<sup>a</sup>, Arnaud Roy<sup>c,e</sup>

<sup>a</sup> Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

<sup>b</sup> Service de Pédiatrie Médicale Ambulatoire - Unité de Neurologie Pédiatrique, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

<sup>c</sup> Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire, UBL, EA4638, Université d'Angers - 11, boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 01, France

<sup>d</sup> Département de psychologie et de neurologie, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49100 Angers, France

<sup>e</sup> Centre Référent des Troubles d'Apprentissage et Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose, Hôpital Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38 boulevard Jean Monnet, 44000, Nantes, France.

## **Résumé**

Les fonctions exécutives (FE) ont fait l'objet de nombreux travaux empiriques chez les enfants atteints de phénylcétonurie, diagnostiqués et traités précocement (PCU-TP). La littérature fait état d'un risque d'atteinte exécutive, en lien avec perturbation des réseaux préfrontaux avec au premier plan un dysfonctionnement du système dopaminergique. Néanmoins, ces résultats restent controversés à plusieurs niveaux (nature, sévérité, spécificité). Dans ce contexte, cet article propose une revue critique et actualisée de la littérature portant sur l'hypothèse dysexécutive dans la PCU. Dans une première partie, la méthodologie et les résultats des 42 études recensées sur le sujet sont synthétisés sous forme inédite d'un tableau. L'ensemble de la littérature est analysée sous l'angle original des modèles intégratifs développementaux des FE chez l'enfant et des considérations méthodologiques en vigueur à l'heure actuelle. La seconde partie amène une prospective de recherche visant à promouvoir l'intérêt d'une évaluation exhaustive et théoriquement guidée du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP. Le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie d'utiliser diverses mesures supposées impliquer les différentes facettes des FE. Il apparaît également important de déterminer les relations qu'entretiennent les FE avec d'autres concepts comme la vitesse de traitement ou la cognition sociale, dans une perspective développementale. Enfin, une meilleure compréhension des difficultés exécutives rencontrées par l'enfant impliquera de passer par une analyse plus exhaustive et systématique de leurs implications dans la vie quotidienne. L'ensemble de ces considérations conditionne la problématique du repérage et de l'évaluation des FE chez l'enfant PCU-TP, préalables nécessaires à une meilleure compréhension du phénotype neuropsychologique spécifique de la maladie.

**MOTS-CLÉS :** Phénylcétonurie ; Enfants ; Fonctions exécutives

## Introduction

La Phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission autosomique récessive, liée au déficit enzymatique de la phénylalanine hydroxylase (PAH) ou plus rarement de son cofacteur le tétrahydrobioptérine -BH<sub>4</sub>. (Erlandsen & Stevens, 2001). Elle résulte de mutations du gène de la PAH, qui se situe sur le chromosome 12 en 12q23.1 (Scriver & Kaufman, 2001). Le dépistage néonatal systématique est réalisé dans plusieurs pays depuis les années 1970. Il est basé sur le dosage de la Phé plasmatique, dont les concentrations sont exprimées selon les laboratoires en mg/dl ou µmol/l (1 mg/dl = 60 µmol/l). La classification traditionnelle de la sévérité de la maladie distingue la PCU typique (taux de Phé > 1200 µmol/L) et la PCU atypique (entre 600 et 1200 µmol/L). Les personnes dépistées avec des taux de Phé inférieurs à 600 µmol/L, mais supérieurs aux taux de Phé d'individus lambda (50-110 µmol/L), sont considérées comme présentant une hyperphénylalaninémie modérée persistante. En France, l'incidence de la maladie serait de 1/20826 (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant, 2016).

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes. La PAH permet de métaboliser la phénylalanine (Phé) en tyrosine (Tyr). Le déficit enzymatique est donc responsable d'une accumulation de métabolites neurotoxiques (dont la Phé) et d'une tyrosinémie déficitaire. Le déficit en Tyr est également lié au fait que la Phé entre en compétition avec les autres acides aminés (dont la Tyr) pour passer la barrière hématoencéphalique, car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). La Tyr étant un précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et la mélanine (Blau, van Spronsen & Levy, 2010), la PCU perturbe la synthèse des neurotransmetteurs (de Groot et al., 2013). Il en résulte également une altération de la

synthèse protéique intracérébrale, et donc de la production et du maintien de la myéline (Dyer, 1999).

En général, les patients non traités présentent des troubles neurologiques graves et irréversibles (épilepsie, microcéphalie, déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique). L'objectif du traitement est de diminuer les concentrations de Phé. Comme la Phé est un acide aminé essentiel, elle dépend exclusivement de l'alimentation. Le traitement principal est donc fondé sur la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en Phé associé à la prise de substituts en acides aminés, vitamines et minéraux (Acosta & Matalon, 2010). Certains patients sont sensibles au BH<sub>4</sub> et ainsi répondeurs à un traitement médicamenteux par Sapropterine (molécule synthétique analogue du BH<sub>4</sub>), permettant d'alléger le régime. L'objectif principal du traitement est de permettre un développement neuropsychologique optimal.

L'efficacité du traitement dépend de la précocité de sa mise en place, de sa qualité et de sa durée (pour une revue, voir Brumm & Grant, 2010). Les patients présentant une PCU, dépistés et traités précocement (PCU-TP) sont indemnes de troubles neurodéveloppementaux sévères (Mitchell, Trakadis & Scriver, 2011). Néanmoins, ils sont à risque de présenter un niveau intellectuel affaibli en regard de sujets de contrôle (pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008) ainsi que des troubles neuropsychologiques (pour une méta-analyse, voir Moyle, Fox, Arthur, Bynevelt & Burnett, 2007). Le devenir cognitif des patients PCU-TP dépend de plusieurs facteurs, incluant au 1<sup>er</sup> plan les concentrations en Phé. En effet, le régime ne permet pas d'éliminer complètement la Phé de l'alimentation. Les concentrations sanguines et cérébrales en Phé restent donc plus élevées que la normale, dans la limite tolérée et préconisée par les recommandations médicales (pour les guidelines américaines, voir Camp et al., 2014 ; pour les guidelines européennes, voir van Spronsen et al., 2017). Les soubassements neuronaux liés à la maladie jouent indubitablement un rôle majeur dans les

perturbations neuropsychologiques observées. Etant donné l'implication du système dopaminergique (Blau et al., 2010 ; Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997), de nombreux travaux se sont consacrés aux Fonctions Exécutives (FE) dans la PCU-TP.

Ces aptitudes de contrôle de haut niveau ont pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis (Luria, 1966 ; Seron, van der Linden & Andrès, 1999). Les FE regroupent un versant « cold » impliquant une dimension cognitive, mais également un versant « hot » renvoyant davantage aux aspects affectifs/motivationnels (Zelazo & Müller, 2002). Plusieurs modèles théoriques soutiennent une conception à la fois plurielle et interdépendante des FE (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003 ; Levin et al., 1991 ; Miyake et al., 2000). Parmi les principaux processus exécutifs classiquement évalués en clinique, sont distingués l'inhibition, la flexibilité, la planification et la mémoire de travail. D'un point de vue développemental, les travaux consacrés aux FE chez l'enfant ont connu un essor considérable ces 30 dernières années.

Une synthèse récente des études factorielles consacrées à l'enfant (Lee, Bull & Ho, 2013) suggère que les FE sont indifférenciées pendant la période préscolaire (2-5 ans). Une différenciation progressive s'opérerait ensuite, caractérisée par l'apparition progressive des différents processus exécutifs spécialisés et partiellement indépendants. Cette conception modulaire du fonctionnement exécutif chez l'enfant a progressivement conduit à la formalisation de modèles théoriques intégratifs du développement typique des FE (Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). Le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail sont considérés comme les précurseurs du développement ultérieur de la flexibilité, puis des FE de haut niveau incluant la planification et la résolution de problèmes. Bien que controversée (Burgess, Braver & Gray, 2006), la question des liens étroits supposés entre FE et facteur g (Blair, 2006), voire de l'isomorphisme entre FE et intelligence fluide (Diamond, 2013) est soulevée. La place de la vitesse de traitement reste également discutée (Anderson, 2002).

D'autres formes de modélisation théorique des FE chez l'enfant existent, basées sur le développement atypique, par exemple dans le cadre du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA/H), dont la symptomatologie serait liée à un défaut primaire d'inhibition (Barkley, 1997).

La progression des FE chez l'enfant va de pair avec la maturation du lobe frontal (Jurado & Rosselli, 2007) et le fonctionnement dopaminergique (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse & McCabe, 1990). Le développement ontogénétique particulier des réseaux préfrontaux et des FE, à la fois précoce et prolongé, participe du risque élevé de vulnérabilité précoce associée en cas de pathologie neurodéveloppementale. L'exploration des perturbations des FE et leur description sémiologique dans divers contextes cliniques pédiatriques a progressé ces dernières années, tandis que les outils d'évaluation se sont diversifiés. Néanmoins, à l'heure actuelle, les stratégies d'examen et l'utilisation des tests exécutifs chez l'enfant sont confrontées à plusieurs problèmes méthodologiques (voir Roy, Le Gall, Roulin & Fournet, 2012). En particulier, le caractère multifactoriel des tâches exécutives limite la pureté des mesures, impliquant potentiellement plusieurs processus exécutifs. De même, les erreurs de mesure liées aux tests d'évaluation des FE sont à considérer, puisque des facteurs non exécutifs qualifiés parfois de « bas niveau » (basic skills ; Denckla, 1996) comme le langage ou le traitement visuospatial sont nécessairement sollicités. Enfin, l'impact des facteurs environnementaux et de la culture sur le développement des FE est probable mais reste relativement peu étudié (Ardila, Rosselli, Matute & Guajardo, 2005 ; Thorell, Veleiro, Siu & Mohammadi, 2013).

L'exploration des perturbations des FE chez les patients PCU-TP a fait l'objet de nombreux travaux empiriques (pour une revue, voir Christ, Huijbregts, De Sonnevile & White, 2010a ; pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008). L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif reste prépondérante dans la compréhension du phénotype

neuropsychologique de ces patients, en lien avec une perturbation des réseaux préfrontaux et l'implication du système dopaminergique. Néanmoins, les résultats restent controversés à plusieurs niveaux (nature, sévérité, spécificité), hétérogénéité alimentée en partie par une approche a-théorique des FE et des divergences méthodologiques au sein de la littérature.

Dans ce contexte, nous proposons de revenir sur l'hypothèse dysexécutive chez les enfants et adolescents présentant une PCU-TP en prenant appui sur les considérations actuelles associées à l'étude des FE chez l'enfant (à la fois d'un point de vue théorique et méthodologique). Afin de contribuer à une analyse systématique de la littérature, la première partie de cette revue présente les résultats de toutes les études réalisées sur les FE chez l'enfant et l'adolescent PCU-TP. Afin de favoriser une analyse synthétique, structurée et théoriquement guidée, la clinique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est interrogée en regard des modèles intégratifs développementaux récents (Anderson, 2002 ; Barkley, 1997 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013) et discutée à la lumière des considérations méthodologiques actuelles d'étude des FE. Dans cette perspective, la méthodologie et les résultats des 42 études recensées sont présentés de manière inédite sous forme de Tableau (Tableau 1).

Les articles inclus ont été inventoriés via les bases de données informatiques PubMed interface, PsycINFO, et PsycARTICLE. Les mots-clés utilisés dans les moteurs de recherche étaient : « Phénylcétonurie » (Phenylketonuria), « Enfants » (Children) ; « Fonctions exécutives » (Executive functions). Cette revue concerne: 1) Les études publiées en anglais ; 2) Les études rétrospectives et prospectives ; 3) Les études transversales et longitudinales ; 4) Les études avec un groupe expérimental d'enfants et / ou d'adolescents présentant une PCU-TP ; 5) Les études portant sur les FE ; 6) Les études qui ont comparé les performances des enfants PCU-TP à un groupe de contrôle ou à des normes de tests en utilisant des méthodes quantitatives. Les études portant sur les adultes PCU-TP, les enfants / adolescents PCU qui

ont été traités après 60 jours de vie ou ayant arrêté leur traitement de manière précoce, et les enfants présentant une hyperphénylalaninémie modérée persistante n'ont pas été incluses. La liste des abréviations des tests utilisés dans les études figure dans le Tableau 2. Une seconde partie est consacrée à la discussion et à la prospective de recherche qui découle de cette analyse.

## **Fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP : état actuel de la littérature**

### ***Clinique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP***

Parmi les 42 études recensées (pour une synthèse, voir Tableau 1), des difficultés exécutives ne sont pas unanimement retrouvées, mais largement confirmées pour 85% d'entre elles.

Des tâches exécutives dites « de laboratoire » ont été utilisées dans 38 études (90% de la littérature). Pour n'en citer que quelques exemples : le Stroop test, la Figure de Rey, etc. (42 tâches différentes ont été recensées, voir Tableau 2). Sans faire référence explicitement au modèle proposé par Zelazo & Müller (2002), 37 études (97% de ces études) se sont intéressées au versant « cold » des FE. À l'exception de deux études (Anderson et al., 2004, 2007) qui se réfèrent explicitement à un modèle théorique des FE chez l'enfant (Anderson, 2002), tous les autres travaux sont empiriques. Certes, ils mentionnent une évaluation des composantes exécutives classiquement distinguées chez l'enfant –inhibition, flexibilité, mémoire de travail, planification- (Lehto et al., 2003 ; Levin et al., 1991), mais également d'autres composantes comme l'attention, la résolution de problèmes et la mise en place de stratégies, sans situer ces concepts en regard d'un cadre conceptuel des FE chez l'enfant. Selon certains modèles théoriques intégratifs développementaux (Anderson, 2002 ; Diamond, 2013), ces composantes peuvent être envisagées dans le giron des FE. En prenant appui sur

ces considérations (Diamond, 2013), notre analyse de la littérature montre que le processus d'inhibition/attention a fait l'objet d'une grande majorité des travaux réalisés (n=26, 61% concluent à un déficit), suivi de la flexibilité (n=10, 70% concluent à un déficit), de la planification (n=9, 44% concluent à un déficit), de la mémoire de travail (n=8, 50% concluent à un déficit), et de la résolution de problème/mise en place de stratégies (n=6, 83% concluent à un déficit). Deux études concluent à un déficit exécutif uniquement lors de tâches complexes, sollicitant simultanément les processus d'inhibition et de mémoire de travail, que ce soit chez l'enfant d'âge préscolaire (Diamond et al., 1997) ou d'âge scolaire (Smith et al., 2000).

Le cadre théorique proposé par Zelazo & Müller (2002) permet également de distinguer les perturbations exécutives impliquant une composante affective, émotionnelle et/ou motivationnelle. Sans se situer explicitement dans ce cadre conceptuel, une étude fait référence à l'évaluation de certaines habiletés de la composante « hot » des FE et conclut à une atteinte des capacités de théorie de l'esprit chez les adolescents PCU-TP (Jahja et al., 2016).

Quatre études (10% des études recensées) ont utilisé des tâches exécutives « écologiques », exclusivement le questionnaire BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function ; Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000), et uniquement dans sa version parentale. Trois d'entre elles ont décrit des symptômes dysexécutifs dans la vie quotidienne des enfants et adolescents PCU-TP, touchant préférentiellement les aspects métacognitifs. Des problèmes de régulation comportementale sont décrits dans une seule étude et concerneraient la flexibilité (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002). Aucune étude ne s'est intéressée aux répercussions des troubles exécutifs sur d'autres aspects de la vie quotidienne, en particulier les performances scolaires.

Trois études (7% des études recensées) se sont intéressées à la question des potentiels liens entre TDA/H et PCU. Antshel & Waisbren (2003a, 2003b) montrent que 13% des enfants PCU-TP de leur échantillon d'étude présentent les critères diagnostiques de TDA/H à l'échelle ADHD-Rating scale IV (soit 2.5 fois plus que dans une population contrôle). Les auteurs précisent que la proportion de symptômes d'inattention est plus élevée mais pas la proportion de symptômes d'impulsivité/hyperactivité. Sans faire référence explicitement au modèle théorique du développement atypique des FE dans le TDA/H (Barkley, 1997), une étude empirique a montré que les enfants PCU-TP (sans spécifier s'ils présentent ou non les critères cliniques de TDA/H) commettent plus d'erreurs de commissions que les patients TDA/H mixte (sans PCU associée) à une tâche d'inhibition type Go/No-Go (Wiersema, van Der Meere & Roeyers, 2005).

### ***Méthodologie d'étude des FE chez l'enfant PCU-TP***

Les caractéristiques des populations étudiées sont différentes d'une étude à l'autre (voir Tableau 1), notamment en ce qui concerne la taille des échantillons (n compris entre 6 et 67). La moitié des études recensées présentent un échantillon d'étude comprenant moins de 30 patients. Or, les divergences de résultats concernant le repérage de troubles exécutifs sont moindres parmi les études où l'échantillon comprend plus de 30 patients (90% d'entre elles concluent à un déficit exécutif, contre 76% pour les études dont l'échantillon est inférieur à 30 patients). L'impact de cette variable est potentiellement imputable aux différences de traitement statistique inhérentes à la taille de l'échantillon (en termes d'analyses possibles et d'effet statistique/significativité).

L'âge des patients est également très variable d'une étude à une autre (de moins d'un an à la fin de l'adolescence). Or, parmi les neuf études ayant analysé l'effet de l'âge sur le fonctionnement exécutif des enfants PCU-TP, huit d'entre elles (89%) mettent en évidence un

impact de cette variable sur les performances exécutives. La seule étude longitudinale réalisée suggère que la sévérité des troubles exécutifs (d'inhibition/attention) diminuerait avec l'âge (Weglage et al., 1999), soulevant l'hypothèse d'un retard de développement exécutif chez l'enfant PCU-TP. Huit études transversales comparant des enfants (âgés de moins de 11 ans) à des adolescents (âgé d'au moins 11 ans) ont été réalisées. Sept d'entre elles (87%) mettent en évidence un impact de l'âge sur les performances exécutives. Quatre d'entre elles étayaient l'hypothèse d'un retard provisoire de développement (d'inhibition, de flexibilité, et de planification), lequel se comblerait à l'adolescence. À l'inverse, trois études concluent à « l'apparition » de difficultés exécutives à l'adolescence (concernant des habiletés exécutives qui mobilisent des capacités complexes de mémoire de travail, ou encore des composantes exécutives supposées se développer tardivement comme la mise en place de stratégies ou certaines habiletés de cognition sociale). Ces divergences dans les résultats peuvent en partie être liées aux calendriers développementaux des différents processus exécutifs et se référer à la notion d'apparition différée (« delayed onset » ; Anderson, Damasio, Tranel & Damasio, 2000) des symptômes.

S'agissant de la méthodologie d'étude des FE et des erreurs de mesure potentielles inhérentes liées aux tests d'évaluation, au total, 43 tâches exécutives différentes ont été utilisées dans la littérature (voir Tableau 2). Vingt-sept études (64% de la littérature) ont construit leur protocole à partir d'une seule tâche exécutive. Or, les divergences de résultats concernant le repérage de troubles exécutifs sont moindres parmi celles qui ont utilisé au moins deux tâches exécutives (96% d'entre elles concluent à un déficit exécutif contre 73% parmi les études ayant utilisé une seule tâche exécutive). L'étude de la spécificité du déficit exécutif, en regard d'habiletés dites de « bas niveau », reste sporadique (n=4, 10% de la littérature). Or, des difficultés exécutives persistent dans toutes les études où ces habiletés sont contrôlées, suggérant que la nature de l'atteinte est exécutive. L'effet de l'environnement

(niveau socioculturel) sur le fonctionnement exécutif n'est pas systématiquement contrôlé (n=17, 40% de la littérature). Les divergences de résultats observées dans la littérature ne semblent pas dépendre de cette variable (une atteinte exécutive est retrouvée dans 88% des études ayant contrôlé le niveau socioculturel des parents contre 84% dans les études n'ayant pas contrôlé cette variable).

Lorsqu'un déficit est mis en évidence à une tâche, des divergences persistent quant à l'interprétation des anomalies observées, soulevant la question de la spécificité des troubles. En particulier, certaines études (Feldmann, Denecke, Pietsch, Grenzebach & Weglage, 2002 ; Weglage et al., 1999) concluent à la présence d'un ralentissement de la vitesse de traitement plutôt qu'à un trouble exécutif, en raison de performances exactes mais pénalisées par la vitesse de réalisation. Ce débat reste alimenté par le manque d'études ayant contrôlé la vitesse de traitement dans l'analyse des performances exécutives (n=5, 12% de la littérature). Pour autant, les difficultés exécutives persistent dans 60% des études lorsque la vitesse de traitement est contrôlée, ce qui suggère la présence d'une altération à la fois conjointe et indépendante du fonctionnement exécutif et de la vitesse de traitement de l'information. La question de la spécificité des déficits exécutifs en regard d'un affaiblissement de l'efficacité intellectuelle se pose. Dix neuf études (45% de la littérature) contrôlent le niveau intellectuel dans l'examen des performances exécutives, sans analyse des liens potentiels entre FE et QI. Les divergences de résultats rapportées dans la littérature ne semblent pas imputables à cette variable (89% des études ayant contrôlé le QI concluent à un déficit exécutif contre 82% parmi les études n'ayant pas contrôlé le QI).

S'agissant des caractéristiques inhérentes à la PCU, 34 études (81% de la littérature) ont analysé les liens entre la qualité du contrôle métabolique et les performances exécutives des enfants. Vingt huit d'entre elles (82%) utilisent une méthodologie fondée sur des corrélations. Cependant, les indicateurs métaboliques considérés et les corrélations observées sont

inconstants d'une étude à une autre. Ainsi, dans 13 d'entre elles (46% des études corrélationnelles), les liens entre les taux de Phé moyen ou médian de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation et les difficultés exécutives ont été analysés; 54% des articles concluent à une corrélation positive et significative. Vingt-deux études (78% des études corrélationnelles) ont analysés les liens entre les taux de Phé prélevés au moment de l'évaluation et les perturbations exécutives; 54% concluent à une corrélation positive et significative. Huit études (23%) ont adopté une méthodologie différente, fondée sur une comparaison entre sous-groupes de patients. Ainsi, lorsque des enfants PCU-TP présentant des concentrations élevées en Phé sont comparés à des enfants présentant des concentrations faibles en Phé, seuls les patients avec les taux de Phé les plus élevés présentent des déficits exécutifs. Des divergences persistent néanmoins en ce qui concerne les limites toxiques des taux de Phé à ne pas dépasser. De récents travaux suggèrent que d'autres indicateurs métaboliques que les taux de Phé seraient corrélés aux troubles exécutifs. Ces études restent sporadiques. Ainsi, quatre études ont analysés les corrélations avec les taux de Tyr (deux concluent à une corrélation négative et significative), cinq études concernent le rapport Phe/Tyr (quatre concluent à une corrélation positive et significative) et une étude porte sur l'impact de la fluctuation des taux de Phé au cours du temps (corrélation positive et significative).

## **Synthèse et prospective : Définir une méthodologie d'étude des FE spécifique à l'enfant PCU-TP**

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP, en lien avec perturbation des réseaux préfrontaux et un dysfonctionnement du système dopaminergique est avancée dès les années 1990. Elle reste prédominante à l'heure actuelle, étayée par de nombreux travaux empiriques. Néanmoins, des controverses persistent quant à la nature, la sévérité, la durabilité, la spécificité et les répercussions au quotidien des troubles exécutifs. La première partie de cet article montre que l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature peut en partie s'expliquer par une approche a-théorique et des divergences méthodologiques dans l'étude des FE. L'analyse critique de la littérature réalisée dans la seconde partie amène à proposer quelques éléments de prospective de recherche visant à mieux appréhender la problématique des FE chez l'enfant PCU-TP.

### ***Affiner le phénotype exécutif en adoptant une approche théoriquement fondée***

Il apparaît tout d'abord essentiel d'interroger le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP en s'inscrivant dans une démarche hypothético-déductive et théoriquement guidée par les modèles conceptuels actuels des FE chez l'enfant (Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). Des contradictions persistent entre ces modèles quant aux processus exécutifs identifiés. Par exemple, la flexibilité n'est pas envisagée dans le modèle de Dennis (2006). La dimension affective/motivationnelle des FE (versant « hot », Zelazo & Müller, 2002) n'est que partiellement prévue dans les modèles de Dennis (2006) et Diamond (2013). La vitesse de traitement est questionnée en tant que facteur dépendant du contrôle exécutif attentionnel dans le modèle d'Anderson (2002), alors qu'elle est pensée comme un déficit remettant en question l'hypothèse d'un trouble exécutif chez les enfants PCU-TP. Il semble

donc essentiel de comparer et de discuter le phénotype exécutif des enfants PCU-TP à la lumière de ces différents modèles.

De plus, le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie des mesures supposées impliquer les diverses facettes du versant cognitif des FE (« cold », Zelazo & Müller, 2002) classiquement distinguées chez l'enfant - inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail - (Lehto et al., 2003 ; Levin et al., 1991). Il s'agit par ailleurs d'éviter la démarche qui consiste à évaluer une composante exécutive par une tâche unique, ce qui conduit à une approche exclusivement empirique et fractionnée des FE. Les résultats risquent en effet d'être tâche-dépendants.

En dépit d'un possible recouvrement des phénotypes cliniques entre TDA/H et PCU lié aux perturbations cérébrales observées (défaillance dopaminergique au niveau des réseaux frontaux), la prévalence du TDA/H dans la population d'enfants PCU-TP est en marge des études. Ceci en dépit du fait qu'un traitement médicamenteux similaire à celui proposé pour les troubles de l'attention observés chez les enfants TDA/H est parfois administré chez les enfants porteurs d'une PCU-TP (Arnold, Vladutiu, Orlowski, Blakely & DeLuca, 2004). De surcroît, malgré le nombre de travaux réalisés sur les capacités d'inhibition/attention chez l'enfant PCU-TP et les difficultés objectivées dans ce domaine, seule une étude a comparé les capacités d'inhibition des enfants PCU-TP à celles d'enfants TDA/H (sans PCU associée) (Wiersema et al., 2005). Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de confronter directement les profils exécutifs des enfants PCU-TP (avec et sans symptômes de TDA/H) avec celui des enfants TDA/H (sans PCU), en référence au modèle de Barkley (1997). Ce type de travaux est de nature à fournir des informations supplémentaires quant à la compréhension de la pathogenèse des troubles observés. L'étude du possible recouvrement clinique entre PCU-TP et TDA-H ouvre également des pistes de prise en charge en termes de traitement, de rééducation, et d'adaptations scolaires.

### *Déterminer les répercussions des troubles exécutifs dans la vie quotidienne*

Le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est majoritairement appréhendé par des tâches dites « de laboratoire », offrant un cadre structuré, formel et épuré. Ces tâches sont conçues de manière « artificielle », ce qui limite leur aptitude à représenter la mobilisation des capacités exécutives de l'enfant dans sa vie de tous les jours. Or, comme le suggèrent certains travaux (Diamond et al., 1997 ; Smith et al., 2000), il est possible que les déficits exécutifs chez l'enfant PCU-TP soient subtils et observables dans des tâches exécutives complexes ou écologiques, mobilisant plusieurs processus exécutifs simultanément. A l'heure actuelle, l'évaluation écologique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP reste rare et s'est limitée à la version parentale de la BRIEF (Antshel & Waisbren, 2003a ; Anderson et al., 2002 ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009, 2015). Les données obtenues sont ainsi parcellaires, puisqu'aucun de ces travaux n'a proposé la version à destination des enseignants de l'enfant. Les divergences dans les résultats sont par ailleurs potentiellement alimentées par le manque d'analyse systématique des différents indices composant le questionnaire (régulation comportementale versus métacognition).

Les liens avec les performances obtenues à des tâches exécutives plus classiques n'ont pas non plus été examinés, en dépit de leur possible complémentarité (McCandless & O'Laughlin, 2007 ; Toplak, Bucciarelli, Jain & Tannock, 2008). D'un point de vue clinique, l'appréciation des répercussions de troubles exécutifs dans la vie quotidienne constitue un indicateur essentiel, en complément des épreuves de laboratoire (voir Chevignard, Soo, Galvin, Catroppa & Eren, 2012, pour une revue). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour appréhender la réalité des troubles des FE de l'enfant PCU-TP, en confrontant les résultats aux tests classiques d'évaluation avec l'analyse systématique des différents indices issus de la BRIEF (régulation comportementale versus métacognition), à destination des proches, incluant les enseignants.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif offre un paradigme d'interprétation aux difficultés scolaires observées dans certaines pathologies neurodéveloppementales telles que le TDA/H ou la Neurofibromatose de type 1 (Roy et al., 2012). Pour un élève présentant un trouble exécutif, les répercussions scolaires peuvent concerner les apprentissages, aussi bien dans le champ des savoirs (connaissances), des savoir-faire (compétences) et des savoir-être (comportements) (Roy, Lodenos, Fournet, Le Gall & Roulin, 2017). Chez l'enfant PCU-TP, des difficultés scolaires sont fréquemment rapportées (Gassiò et al. 2005b ; Stemerding et al. 2000), notamment en mathématiques (Anderson et al., 2004, 2007 ; Chang, Gray & O'Brien, 2000 ; Michel, Schmidt & Batzler, 1990). Il semble donc essentiel que les futurs travaux analysent les liens potentiels entre FE et performances scolaires, ce, afin de penser des réponses pédagogiques adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant.

### *Appréhender les FE dans une vision intégrative du fonctionnement neuropsychologique*

Il paraît nécessaire d'étendre l'étude des FE aux liens supposés exister avec d'autres concepts tels que l'efficacité intellectuelle, l'attention, la vitesse de traitement, et la cognition sociale.

Au-delà des débats théoriques sur la spécificité des FE en regard des concepts d'intelligence fluide ou d'attention (Diamond, 2013), ou encore de vitesse de traitement (Anderson, 2002), les travaux interrogeant la spécificité de l'atteinte exécutive chez l'enfant PCU-TP sont sporadiques. Les futures recherches portant sur les FE chez l'enfant PCU-TP devront ainsi considérer ces questionnements dans l'élaboration de leurs protocoles de recherche. Comme souligné par Anderson (2002), il s'agira tout d'abord d'éviter de limiter l'analyse des performances à un score exécutif composite. Il convient de disposer à la fois de scores quantitatifs basés sur la performance (nombre d'erreurs, temps de latence, etc.), et

d'indicateurs qualitatifs sur les processus cognitifs sollicités (nature des erreurs, fluctuation des performances, stratégies, etc.). Par ailleurs, des analyses réalisées à la fois avec et sans contrôle de la vitesse de traitement et du niveau intellectuel dans les performances exécutives sont à favoriser.

En dépit de divergences théoriques, les processus exécutifs semblent médiatiser l'émergence de certains aspects de la cognition sociale, en particulier la théorie de l'esprit (Devine & Hughes, 2014). Malgré la description de problèmes comportementaux et psychopathologiques en cas de déplétion dopaminergique (Skuse & Gallagher, 2009) et chez l'enfant PCU-TP (Huijbregt, Gassió & Campistol, 2013 ; Jahja et al., 2013), l'étude de la cognition sociale reste exceptionnelle (une seule étude : Jahja et al., 2016). Il apparaît donc important d'explorer cette dimension et de déterminer le rôle des FE dans le développement socio-cognitif de l'enfant PCU-TP.

### *Adopter une évaluation structurée et systématique d'étude des FE*

Les erreurs de mesure liées aux tests d'évaluation des FE en regard des processus dits de « bas niveau » sont également à considérer de manière plus systématique, afin de s'assurer en amont que les facteurs non exécutifs ne sont pas à l'origine de l'échec observé (Denckla, 1996). S'il est de nature exécutive, le trouble devrait se manifester indépendamment de la modalité d'entrée ou d'expression mobilisée par la tâche. A l'instar de la Figure de Rey, sollicitant diverses habiletés cognitives (praxies, traitement visuo-spatial, planification), il convient de considérer plus systématiquement le caractère complexe et multifactoriel des tâches exécutives.

Il a d'ailleurs été montré que chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1, les déficits observés lors de la copie de la Figure de Rey étaient souvent liés à un défaut

exécutif de planification plutôt qu'à des difficultés de traitement visuo-spatial (Roy et al., 2010). Or, chez l'enfant PCU-TP, cette tâche est utilisée pour évaluer les habiletés spatiales (Janzen & Nguyen, 2010) mais aussi exécutives (Christ et al., 2010a), sans analyser l'impact respectif de ces différents processus cognitifs impliqués dans la performance. Pour chaque processus exécutif testé, il est ainsi nécessaire de proposer des modalités d'évaluation variées et d'adopter une procédure « par soustraction de processus » (Rabbitt, 1997) afin d'examiner de manière différentielle les facteurs en jeu dans l'échec constaté. Par exemple, dans le cadre de la Figure de Rey, une méthode consiste à proposer la copie par étapes successives afin de distinguer un échec lié à un défaut de planification d'une perturbation liée à un trouble non exécutif.

L'effet du niveau socioculturel sur les FE reste controversé (Ardila et al., 2005) et l'analyse de la littérature n'apporte pas d'argument en faveur de l'implication de cette variable dans l'hétérogénéité des résultats. Néanmoins, le développement cérébral est influencé par le genre et le niveau d'éducation parentale (Belfi, Conrad, Dawson & Nopoulos, 2014 ; Lawson, Duda, Avants, Wu & Farah, 2013) et le développement des FE semble influencé de manière complexe par l'environnement culturel (Thorell et al., 2013). Un examen plus systématique doit donc être engagé pour analyser l'effet des facteurs sociodémographiques, environnementaux et culturels, sur le développement exécutif des enfants PCU-TP.

### ***Favoriser une perspective développementale***

Un autre enjeu réside dans le fait de confronter les calendriers développementaux des composantes des FE chez l'enfant PCU-TP à ceux de l'enfant typique, tout en considérant les spécificités liées à la PCU. De rares arguments incitent à faire l'hypothèse que les troubles exécutifs d'inhibition, de flexibilité et de planification diminueraient avec l'avancée en âge,

mais que d'autres troubles exécutifs, touchant des capacités exécutives de plus haut niveau telles que la mise en place de stratégies ou certaines compétences de cognition sociale apparaîtraient à l'adolescence. Chez l'enfant typique, les prédictions théoriques concernant les calendriers développementaux des différentes composantes des FE restent à étayer plus précisément. Chez l'enfant PCU-TP, elles restent à explorer.

La complexité de cette question est particulièrement accrue dans le cas de la PCU, au sens où les performances exécutives seraient dépendantes à la fois de l'âge mais aussi des paramètres métaboliques liés spécifiquement à la maladie (au 1<sup>er</sup> plan des concentrations en Phé), lesquels évoluent au fil du développement de l'enfant (en lien avec l'ajustement du traitement). Les travaux concernant les FE dans la PCU-TP sont nombreux mais le caractère développemental et la question de l'apparition des troubles et de leur persistance dans le temps reste peu interrogés, et donc à investiguer idéalement par des études longitudinales plus systématiques. L'objectif clinique est fondamental chez l'enfant PCU-TP en regard de l'adaptation du traitement au cours de la vie, et donc des recommandations médicales qui en découlent (ex : taux de Phé toxiques à ne pas dépasser en fonction de l'âge).

S'agissant des travaux transversaux, l'étude de l'effet de l'âge et des taux de Phé (ainsi que de leurs interactions) sur les performances exécutives est recommandée, à la fois par des études corrélationnelles, mais également par des études comparant des patients avec des taux de Phé élevés à des patients avec des taux de Phé faibles ou encore des enfants à des adolescents. Pour effectuer de telles analyses statistiques, des échantillons importants de patients sont nécessaires, ce qui constitue une difficulté supplémentaire dans le cadre des études réalisées sur des pathologies rares comme la PCU, où plus de la moitié des travaux comprennent des échantillons d'étude de moins de 30 patients. L'étude des liens existants entre performances exécutives et d'autres variables métaboliques qui semblent interagir avec

les performances exécutives telles que la variabilité des taux de Phé dans le temps et le rapport Phé/Tyr est aussi conseillée.

## **Conclusion**

En lien avec l'implication du système dopaminergique, l'hypothèse dysexécutive chez l'enfant PCU-TP est largement étayée par de nombreux travaux empiriques. Néanmoins, les données de la littérature restent contrastées en ce qui concerne la nature, la sévérité, la persistance dans le temps, et les répercussions des troubles dans la vie quotidienne. L'absence de cadre théorique et de méthodologie d'étude systématique des FE contribuent à la variabilité des résultats observés dans la littérature et à un flou interprétatif potentiel, qu'il est nécessaire de réduire en adoptant une méthodologie d'étude des FE chez l'enfant PCU, théoriquement guidée, systématisée et longitudinale. En particulier, le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie d'utiliser diverses mesures supposées impliquer les différentes facettes des FE. Il apparaît également important d'interroger la spécificité des troubles exécutifs et les liens qu'entretiennent les FE en regard d'autres concepts comme la vitesse de traitement, l'attention ou la cognition sociale. Enfin, une meilleure compréhension des difficultés exécutives rencontrées par l'enfant passe par une analyse plus exhaustive et systématique de leurs implications dans la vie quotidienne. L'ensemble de ces considérations offre la perspective clinique d'améliorer la démarche diagnostique des troubles neuropsychologiques dans la PCU, et de compléter sur le plan théorique la nosographie des pathologies neurodéveloppementales d'un point de vue exécutif. Reste que l'évaluation des FE dans la PCU est tributaire d'un certain nombre de problèmes méthodologiques qui ne sont pas spécifiques à l'approche neuropsychologique de la PCU. Se pose en particulier le souci majeur des outils d'évaluation actuellement disponibles en France. C'est dans cette perspective que la dynamique pluridisciplinaire, associant cliniciens et universitaires est à

encourager, afin de garantir une évaluation, puis une prise en charge au plus près des difficultés des patients et ainsi favoriser une qualité de vie optimale.

**Tableau 1. Synthèse des 42 études recensées portant sur les fonctions exécutives chez les enfants PCU-TP**

Etudes	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe contrôle apparié a,b,c,d,e,f	Variables étudiées	Patients n âge (ét)	Conclusions des études <sup>x</sup>
	Tâche(s) exécutive(s) échouées	Tâche(s) exécutive(s) réussies				
Anderson et al. (2002)	Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne		NC <sup>a,c</sup>		44 5-18 ans	Déficit de flexibilité et de contrôle dans la vie quotidienne
	BRIEF (Echelles Flexibilité, Contrôle)	BRIEF (Indices GEC, MI, BRI et autres échelles)				
Anderson et al. (2004)	Attention sélective, soutenue, et divisée ; planification, flexibilité ; mémoire de travail		NC <sup>a,c</sup>	PCU(asb) - PCU(sab) + *Phe(V) °Phe(T)	32 11,2 (3,6)	Difficultés d'attention divisée et de flexibilité, uniquement chez les patients présentant des anomalies de la substance blanche.
	TEAch, CNT	TOL, ROCF, WDS				
Anderson et al. (2007)	Attention sélective, soutenue, et divisée ; planification, flexibilité ; mémoire de travail		NC <sup>a,b,c</sup>	*Phe(V) °Phe(T)	33 11,2 (3,6)	Difficultés d'attention divisée et de flexibilité
	TEAch, CNT	TOL, ROCF, COWAT, WDS				
Antshel & Waisbren (2003a)	Fonctions exécutives ; fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne		NC <sup>a,b,d,e,f</sup>	*Phe(T)	46 10,9 (2,1)	Difficultés métacognitives, similaires à celles observées chez les enfants TDAH (type inattentif), y compris après contrôle des aspects instrumentaux et de la vitesse de traitement
	ROCF <sup>e</sup> , CVLT, BRIEF (Indice MI)	STROOP <sup>f</sup> , BRIEF (Indice BRI)				
Antshel & Waisbren (2003b)	Symptômes de TDAH		NC <sup>a,b,d</sup>	*Phe(T)	46 10,9 (2,1)	Symptômes de TDAH (de type inattentif)
	ADHD Rating Scale IV (Symptômes d'inattention)	ADHD Rating Scale IV (Symptômes d'hyperactivité)				
Araujo et al. (2009)	Inhibition		NC <sup>a,d</sup>	°Phe(T)	24 10,7 (2,5)	Déficit d'inhibition
	GNG					
Araujo et al. (2013)	Inhibition		NC <sup>a,b,c,d</sup>	°Phe(T)	61 7-17 ans	Déficit d'inhibition
	GNG					
Banerjee et al. (2011)	Stratégies exécutives		NC <sup>a,b,c,d</sup>	°Phe(T) °Tyr(T)	32 12,2 (3,9)	Déficit de mise en place de stratégies exécutives
	FLV					
Burgard et al. (1997)	Attention sélective et soutenue		NC <sup>a,b,d</sup>	PCU(l) + PCU(h) -	23 7-15 ans	Déficit attentionnel uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé >360 µmol / L
	SVAT					
Cappelletti et al. (2013)	Planification		NT	PCU(e)<(a) °Phe(T) °Phe:Tyr(T)	35 11,5 (6,2)	Déficit de planification, exacerbé chez les enfants < 10 ans
	TOL					

Christ et al. (2006)	Inhibition		NC <sup>a,c,t</sup>	*Phe(T)	26 11,2 (3,1)	Déficit d'inhibition aux tâches requérant un haut niveau de contrôle inhibiteur (dû à la sensibilité de la tâche), y compris après contrôle de la vitesse de traitement
	GNG, ANTIS <sup>f</sup>	FLANK, STROOP				
Christ et al. (2010b)	Mémoire de travail		NC <sup>a,b,d</sup>		6 18,3 (4,9)	Déficit de mémoire de travail
	NBACK					
De Sonneville et al. (1990)	Attention soutenue		NC <sup>a,b</sup>	PCU(l) + PCU(h) - *Phe(2)	29 8,7	Déficit d'attention soutenue, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé >600 µmol / L
	SVAT					
Diamond et al. (1997)	Inhibition; mémoire de travail		NC <sup>a,b,c</sup>	PCU(l) + PCU(h) - *Phe(T) °Phe(V)	37 <1-7 ans	Déficit exécutif lorsque les capacités de mémoire de travail et d'inhibition sont sollicitées simultanément, uniquement chez les patients PCU-TP qui ont des taux de Phé >360 µmol / L
	AB, OR, DN, TAP, 3P	3-6B, CORSI				
Feldmann et al. (2002)	Attention sélective et soutenue		NC <sup>a,b,c,d</sup>	*Phe(T)(V)	42 14,7 (2,9)	Ralentissement de la vitesse de traitement
	STROOP, TMT, d2	WCST				
Gassió et al. (2005a)	Attention ; inhibition ; flexibilité ; planification		NC <sup>a,b</sup>	*Phe(T)(E)	37 9,9 (5,3)	Déficit d'inhibition et de planification
	ROCF, CPT	WCST, TMT, STROOP				
Gassió et al. (2008)	Attention		NC <sup>a,b,c</sup>		36 9,7	Déficit attentionnel
	CPT					
Griffiths et al. (1997)	Planification		NT	°Phe(T)(V)	15 12,1 (1,2)	
		WLAB				
Griffiths et al. (1998)	Attention sélective et soutenue		NC <sup>a</sup>	°Phe(T)(V)	11 8,8	
		CPT				
Griffiths et al. (2005)	Attention sélective et soutenue ; inhibition ; flexibilité		NC <sup>a,b,c,e</sup>	°Phe(T)(V)	22 11,2 (2,9)	Difficultés d'inhibition et de flexibilité, y compris après contrôle des aspects instrumentaux
	TEACH					
Huijbregts et al. (2002c)	Attention sélective ; inhibition (inhibition d'une réponse dominante / contrôle et sensibilité à l'interférence / suppression) ; mémoire de travail (maintien et manipulation)		NC <sup>a</sup>	PCU(l) + PCU(h) - PCU(e)<(a)	67 7-14 ans	Difficultés d'inhibition d'une réponse dominante et de manipulation en mémoire de travail, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé >360 µmol / L, exacerbé chez les enfants < 11 ans
	ANT					
Huijbregts et al. (2002b)	Inhibition ; attention soutenue			PCU(l,e,a) + PCU(h,e,a) -	57 7-14 ans	Déficit d'inhibition et d'attention soutenue, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé >360 µmol / L
	ANT					
Huijbregts et al. (2002a)	Inhibition ; flexibilité			PCU(h,e) -	58	Déficit d'inhibition et de flexibilité, uniquement chez les

	ANT			PCU(h,a) + PCU(l,e,a) +	10,9	enfants < 11 ans et qui ont des taux de Phé >360 µmol / L
Huijbregts et al. (2003)	Planification ; contrôle moteur		NC <sup>a,t</sup>	PCU(e,h,l) - PCU(a,h,l) +	61 7-14 ans	Déficit de planification et de contrôle moteur, uniquement chez les enfants < 11 ans, y compris après contrôle de la vitesse de traitement
	ANT-T <sup>f</sup>					
Jahja et al. (2014)	Inhibition ; flexibilité ; contrôle moteur		NC <sup>a</sup>	PCU(l) + PCU(h) - *Phe(V,T) *Phe:Tyr (V,T) *Phe(F)	63 10,8 (2,3)	Déficit d'inhibition, de flexibilité et de contrôle moteur, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé >240 µmol / L
	ANT					
Jahja et al. (2016)	Cognition sociale		NC <sup>a,b,c,d</sup>	PCU (e) + PCU (a) - *Phe(L) °Phe(T)	39 7-17 ans	Déficit de cognition sociale, uniquement chez les adolescents > 11 ans
	SCST, FPT, RME	SSRS, FR, IFE				
Janos et al. (2012)	Inhibition ; mémoire de travail ; stratégies exécutives		NC <sup>a,c,t</sup>		42 11,8 (3,5)	Déficit d'inhibition et de mémoire de travail, y compris après contrôle de la vitesse de traitement
	NBACK, GNG <sup>f</sup>	DS, CVLT, FLV <sup>f</sup>				
Leuzzi et al. (2004)	Planification ; résolution de problème ; flexibilité ; attention sélective et soutenue ; catégorisation		NC <sup>a,b,c,d</sup>	PCU(l) + PCU(h) - °Phe(T)(V)	14 10,8	Déficit de planification, de résolution de problème, de flexibilité, d'attention sélective et soutenue, de catégorisation, uniquement chez les patients PCU-TP qui ont des taux de Phé >400 µmol / L
	TOL, ELAB, ROCF, WCST	VST, WST, MML				
Luciana et al. (2001)	Fonctions exécutives		NC <sup>a,b,c</sup>	*Phe(E) °Phe(T)(A) *Tyr(E) °Tyr(T)(A) *Phe:Tyr(E)(A) °Phe:Tyr(T)	18 17,9 (2,7)	
		Score Exécutif Composite				
Mazzocco et al. (1994)	Attention visuelle ; planification ; inhibition ; flexibilité		NC <sup>a,b,d</sup>	°Phe(T)	17 6-13 ans	
		TOH, VST, MFFT, RFFT, CNT, WCST				
Sharman et al. (2009)	Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne		NC <sup>a</sup>	*Phe(T)(V) *Phe:Tyr(V)(E) °Tyr(V)	10 8-17 ans	Déficit d'initiation et de mémoire de travail dans la vie quotidienne
	BRIEF (échelles Initiation, Mémoire de travail)	BRIEF (Indices GEC, MI, BRI et autres échelles)				
Sharman et al. (2015)	Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne			°Phe(T)(V)(E) *Phe:Tyr(T)(V) °Phe:Tyr(E) *Tyr(V)(E) °Tyr(T)	13 13,9 (1,8)	
		BRIEF (Indice GEC et échelle Mémoire de travail)				
Smith et al. (2000)	Résolution de problème ; mémoire de travail ; fluences verbales		NC <sup>a,b,d</sup>	PCU(l) + PCU(h) -	19	Déficit de résolution de problème, lorsque la tâche implique à la fois les capacités de mémoire de travail et d'inhibition,

	WCST	FAS, SOPT			9,4 (2,9)	uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé plus élevés
Stemerdink et al. (1995)	Inhibition		NC <sup>a,b,c,d</sup>	*Phe(E)(2)	33 11.8 (2.9)	
		FLANK				
Stemerdink et al. (1999)	Fonctions exécutives		NC <sup>a,b,c,d,e</sup>	*Phe(T)	36 13.3 (3)	Déficit exécutif en regard d'une tâche discriminative non exécutive
	Score Exécutif Composite					
VanZutphen et al. (2007)	Résolution de problème ; initiation ; flexibilité ; inhibition ; planification		NT	*Phe(T)(V)	15 8-20 ans	Déficit de résolution de problème, d'initiation, de flexibilité
	DKEFS					
Weglage et al. (1996)	Attention sélective et soutenue		NC <sup>a,b,d</sup>	*Phe(T)	20 10,1 (1,3)	Déficit d'attention sélective et soutenue en regard d'une tâche discriminative non exécutive
	STROOP, d2					
Weglage et al. (1999)	Attention sélective et soutenue		NC <sup>a,b,d</sup>		réévaluation à 3 ans	En dépit de taux de Phé élevés par rapport à la précédente évaluation (Weglage et al., 1996), normalisation des capacités d'attention sélective et soutenue, mais persistance d'un ralentissement de la vitesse de traitement
	STROOP	d2				
Welsh et al. (1990)	Fonctions exécutives		NC <sup>a,b,c,d,e</sup>	*Phe(T)	11 4,64	Déficit exécutif en regard d'une tâche discriminative non exécutive chez les enfants PCU-TP d'âge préscolaire
	FLV, TOH, VST, Score Exécutif Composite <sup>e</sup>	FT				
White et al. (2001)	Stratégies exécutives ; inhibition ; flexibilité ; abstraction		NC <sup>a,r</sup>	PCU(e)>(a)	23 10,7 (3,4)	Déficit d'organisation et de mise en place de stratégies exécutives de récupération en mémoire, exacerbé chez les adolescents ≥ 11 ans
	FLV, CVLT	WCST, STROOP <sup>f</sup>				
White et al. (2002)	Mémoire de travail		NC <sup>a</sup>	PCU(e) + PCU(a) -	20 11,4 (3,5)	Déficit de mémoire de travail auditivo-verbale et visuo-spatiale, uniquement chez les adolescents ≥ 11 ans
	WMT					
Wiersema et al. (2005)	Inhibition		NC <sup>a,d</sup>		9 9,2 (1,9)	Difficultés d'inhibition
	GNG					

Notes. NC = Groupe contrôle ; NT = Normes des tests ; PCU(h) = patients avec des taux de Phé élevés ; PCU(l) = patients avec des taux de Phé bas ; PCU(e) = enfant de moins de 11 ans ; PCU(a) = adolescent de plus de 11 ans ; PCU(asb) = patient avec atteinte de la substance blanche ; PCU(sab) = patient sans atteinte de la substance blanche ; + préservation des capacités ; - atteinte des capacités ; \* = corrélation significative entre les performances mesurées et la variable métabolique étudiée ; ° absence de corrélation entre les performances mesurées et la variable métabolique étudiée ; Phe = Taux de Phénylalanine ; Tyr = Taux de Tyrosine ; Phe :Tyr = Ratio Phénylalanine / Tyrosine ; (T) = taux prélevé au moment de l'évaluation ; (V) = taux moyen ou médian de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation ; (E) = taux prélevés durant l'enfance ; (A) = taux prélevés durant l'adolescence ; (2) = taux moyen ou médian durant les 2 années précédant l'évaluation ; (F) = variabilité des taux de Phe

<sup>a</sup> âge ; <sup>b</sup> sexe ; <sup>c</sup> NSC = niveau socioculturel ; <sup>d</sup> QI ; <sup>e</sup> Processus de bas niveau ; <sup>f</sup> Vitesse de traitement

\* Seuls les résultats qui sont significativement déviants sont indiqués.

**Tableau 2. Abréviations des 43 tests exécutifs utilisés dans la littérature**

<b>AB</b>	AB Task	<b>FAS</b>	FAS Task	<b>SSRS</b>	Social skills Rating System Test
<b>ANT</b>	Amsterdam Neuropsychological Tasks	<b>FLANK</b>	Flanker Task	<b>STROOP</b>	Stroop color and word Test
<b>ANTIS</b>	Antisaccade Task	<b>FLV</b>	Verbal Fluency Task	<b>SVAT</b>	Sonneville Visual attention Task
<b>BRIEF</b>	Behavior Rating Inventory of Executive Function	<b>FPT</b>	Faux-Pas Recognition Test	<b>TAP</b>	Tapping Task
<b>GEC</b>	General Executive Composite	<b>FR</b>	Facial Recognition Test	<b>TEACH</b>	Test of Everyday Attention for Children
<b>MI</b>	Metacognitive Index	<b>GNG</b>	Go/No-Go	<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>BRI</b>	Behavior Regulation Index	<b>IFE</b>	Identification of Facial Emotions Test	<b>TOH</b>	Tower Of Hanoi
<b>CNT</b>	Contingency Naming Test	<b>MFFT</b>	Matching Familiar Figures Test	<b>TOL</b>	Tower Of London
<b>COWAT</b>	Word Association Test	<b>MML</b>	Luria Motor Motor Learning Test	<b>VST</b>	Visual Search Test
<b>CORSI</b>	Corsi-Milner recency discrimination Test	<b>NBACK</b>	NBACK Task	<b>WCST</b>	Wisconsin Card Sorting Test
<b>CPT</b>	Continuous Performance Test	<b>OR</b>	Object Retrieval Task	<b>WLAB</b>	Weschler Mazes
<b>DKEFS</b>	Delis-Kaplan Executive Function System	<b>RME</b>	Reading the Mind in the Eyes Test	<b>WMT</b>	Experimental Working Memory Tasks
<b>DN</b>	Day-Night Stroop-like Test	<b>RFFT</b>	Ruff Figural Fluency Test	<b>WST</b>	Weigl's Sorting Test
<b>d2</b>	D2 Attention Test	<b>SCST</b>	Social Cognitive Skills Test	<b>3P</b>	Three Pegs Task
<b>ELAB</b>	Elithorn's Perceptual Maze Test	<b>SOPT</b>	Self-Ordered Pointing Test	<b>3-6B</b>	Three or Six Boxes Task
				<b>CVLT</b>	California Verbal Learning Test

## Références

- Acosta, P. B., & Matalon, K. M. (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 119-74.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 645-668.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Warwick, L., Casanelia, S., ... & Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 230-238.
- Anderson, S., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2000). Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 281-296.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003a). Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003b). Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(6), 565-574.
- Araujo, G. C., Christ, S. E., Grange, D. K., Steiner, R. D., Coleman, C., Timmerman, E., & White, D. A. (2013). Executive response monitoring and inhibitory control in children with phenylketonuria: effects of expectancy. *Developmental Neuropsychology*, 38(3), 139-152.
- Araujo, G. C., Christ, S. E., Steiner, R. D., Grange, D. K., Nardos, B., McKinstry, R. C., & White, D. A. (2009). Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 23(1), 130-134.

- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Guajardo, S. (2005). The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Developmental Neuropsychology*, 28(1), 539-560.
- Arnold, G. L., Vladutiu, C. J., Orlowski, C. C., Blakely, E. M., & DeLuca, J. (2004). Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(2), 137-143.
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. (2016). Bilan d'activité 2016. Repéré à [http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan\\_activite\\_2016.pdf](http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2016.pdf)
- Banerjee, P., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2011). Executive strategic processing during verbal fluency performance in children with phenylketonuria. *Child Neuropsychology*, 17(2), 105-117.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Belfi, A. M., Conrad, A. L., Dawson, J., & Nopoulos, P. (2014). Masculinity/femininity predicts brain volumes in normal healthy children. *Developmental Neuropsychology*, 39(1), 25-36.
- Blair, C. (2006). How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *Behavioral and Brain Sciences*, 29(2), 109-125.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Brumm, V. L., & Grant, M. L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 18-21.
- Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V., & Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, 41(3), 368-374.
- Burgess, G. C., Braver, T. S., & Gray, J. R. (2006). Exactly how are fluid intelligence, working memory, and executive function related? Cognitive neuroscience approaches to investigating the mechanisms of fluid cognition. *Behavioral and Brain Sciences*, 29(2), 128-129.
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(2), 87-122.

- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 34*(6), 392-398.
- Chang, P. N., Gray, R. M., & O'Brien, L. L. (2000). Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics, 159*(14), 96-99.
- Chevignard, M. P., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review. *Brain Injury, 26*(9), 1033-1057.
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010a). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism, 99*, 22-32.
- Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010b). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 99*, 33-40.
- Christ, S. E., Steiner, R. D., Grange, D. K., Abrams, R. A., & White, D. A. (2006). Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 30*(3), 845-864.
- de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D. J., de Valk, H. W., Paans, A. M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 8*(1), 133-141.
- Denckla, M. B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: Application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology, 12*(1), 5-15.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology, 33*(4), 474-504.
- De Sonnevile, L. M. J., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics, 149*(1), 39-44.
- Devine, R. T., & Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child Development, 85*(5), 1777-1794.

- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.
- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *62*(4), 1-206.
- Dyer, C. A. (1999). Pathophysiology of phenylketonuria. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *5*(2), 104-112.
- Erlandsen, H., & Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *24*(2), 213-230.
- Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research*, *51*(6), 761-765.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005a). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *47*, 443-448.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Colome, R., & Campistol, J. (2008). Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology*, *22*(4), 426-431.
- Gassió, R., Fusté, E., López-Sala, A., Artuch, R., Vilaseca, M. A., & Campistol, J. (2005b). School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatric Neurology*, *33*, 267-271.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). *The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Lutz : Psychological Assessment Resources.
- Griffiths, P., Campbell, R., & Robinson, P. (1998). Executive function in treated phenylketonuria as measured by the one-back and two-back versions of the continuous performance test. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *21*(2), 125-135.
- Griffiths, P., Robinson, P., Davies, R., Hayward, K., Lewis, K., Livingstone, K., & Plews, S. (2005). Speed of decision-making and set-switching: subtle executive deficits in children with treated phenylketonuria. *Educational and Child Psychology*, *22*(2), 81-89.
- Griffiths, P., Tarrini, M., & Robinson, P. (1997). Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, *41*(4), 317-323.

- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., Sergeant, J., & van Spronsen, F. J. (2002a). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22(2), 481-499.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002b). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002c). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 697-712.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*, 17(3), 369-379.
- Huijbregts, S. C., Gassió, R., & Campistol, J. (2013). Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 25-30.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & van Spronsen, F. J. (2013). Mental health and social functioning in early treated phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 57-61.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Der Meere, J. J., & van Spronsen, F. J. (2014). Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, 164(4), 895-899.
- Jahja, R., van Spronsen, F. J., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & Huijbregts, S. C. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39(3), 355-362.
- Janos, A. L., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 26(6), 735-743.
- Janzen, D., & Nguyen, M. (2010). Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 47-51.

- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213-233.
- Lawson, G. M., Duda, J. T., Avants, B. B., Wu, J., & Farah, M. J. (2013). Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Developmental Science*, *16*(5), 641-652.
- Lee, K., Bull, R., & Ho, R. M. (2013). Developmental changes in executive functioning. *Child Development*, *84*(6), 1933-1953.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59-80.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 115-125.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, *7*(3), 377-395.
- Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development*, *72*(6), 1637-1652.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.
- Mazzocco, M. M., Nord, A. M., van Doorninck, W., Greene, C. L., Kovar, C. G., & Pennington, B. F. (1994). Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *10*(2), 133-151.
- McCandless, S., & O'Laughlin, L. (2007). The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *10*(4), 381-389.
- Michel, U., Schmidt, E., & Batzler, U. (1990). Results of psychological testing of patients aged 3–6 years. *European Journal of Pediatrics*, *149*, 34-38.
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, *13*(8), 697-707.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100.

- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review*, 17(2), 91-101.
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive functions. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Hove: Psychology Press.
- Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J. L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 287-297.
- Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2017). Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE*, 146(29), 27-37.
- Roy, A., Roulin, J. L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., ... & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1056-1063.
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In C. R. Scriver, A. L. Baudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1667-1724). New York : McGraw Hill.
- Seron, X., van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. *Neuropsychologie des lobes frontaux*, 33-88.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009). Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics*, 75(2), 169-174.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2015). Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Molecular Genetics and Metabolism reports*, 4, 87-88.
- Skuse, D. H., & Gallagher, L. (2009). Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(1), 27-35.
- Smith, M. L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W. B., Feigenbaum, A., & Clarke, J. T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation*, 105(2), 69-80.
- Stemerink, B. A., Kalverboer, A. F., van der Meere, J. J., van der Molen, M. W., Huisman, J., de Jong, L. W., ... & van Spronsen, F. J. (2000). Behaviour and school achievement in

- patients with early and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 23(6), 548-562.
- Stemerding, B. A., van der Meere, J. J., van der Molen, M. W., Kalverboer, A. F., Hendrikx, M. M. T., Huisman, J., ... & Verkerk, P. H. (1995). Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 154(9), 739-746.
- Stemerding, B. A., van der Molen, M. W., Kalverboer, A. F., van der Meere, J. J., Huisman, J., de Jong, L. W., ... & van Spronsen, F. J. (1999). Prefrontal dysfunction in early and continuously treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 16(1), 29-57.
- Thorell, L. B., Veleiro, A., Siu, A. F., & Mohammadi, H. (2013). Examining the relation between ratings of executive functioning and academic achievement: Findings from a cross-cultural study. *Child Neuropsychology*, 19(6), 630-638.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2008). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, 15(1), 53-72.
- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & MacDonald, A (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743-756.
- VanZutphen, K. H., Packman, W., Sporri, L., Needham, M. C., Morgan, C., Weisiger, K., & Packman, S. (2007). Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Genetics*, 72(1), 13-18.
- Weglage, J., Pietsch, M., Denecke, J., Sprinz, A., Feldman, R., Grenzebach, M., & Ullrich, K. (1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 22(6), 693-705.
- Weglage, J., Pietsch, M., Fünders, B., Koch, H. G., & Ullrich, K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria—result of impaired frontal lobe functions?. *European Journal of Pediatrics*, 155(3), 200-204.
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development*, 61(6), 1697-1713.

- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology, 15*(2), 221-229.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2002). Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*(1), 1-11.
- Wiersema, J. R., van Der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2005). State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early-and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 28*(6), 831-843.
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Gaswami (Ed.), *Handbook of childhood cognitive development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

## ARTICLE 3

---

### **Assessment of everyday executive functioning at home and at school in children with phenylketonuria using the Behavioral Rating Inventory of Executive Function**

Marie Canton<sup>a,b,c</sup>, Didier Le Gall<sup>b,d</sup>, Jean-Luc Roulin<sup>e</sup>, François Feillet<sup>a</sup>, Arnaud Roy<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, INSERM U954, Nancy University Children's Hospital, Nancy, France

<sup>b</sup> Psychology Laboratory, UBL, EA4638, University of Angers, Angers, France

<sup>c</sup> Regional Center for Learning Disabilities, Pediatric Neurology Department, Nancy University Children's Hospital, Nancy, France

<sup>d</sup> Department of Psychology and Neurology, Angers University Hospital, Angers, France

<sup>e</sup> Neurocognition and Psychology Laboratory, Savoie University, Chambéry, France

<sup>f</sup> Neurofibromatosis Clinic and Learning Disabilities Reference Center, Nantes University Hospital, Nantes, France

## **Abstract**

Executive functions are areas of weakness for children with early -and continuously-treated phenylketonuria (ECT-PKU), but only a few studies investigated the impact of executive impairments on daily life. The first aim of this study was to understand the everyday executive functioning of children with ECT-PKU both at home and at school. The second aim was to examine the associations between everyday executive functioning, age at assessment, and metabolic control. We conducted a French adaptation of the Behavioral Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) for parents and teachers of 30 children with ECT-PKU (7-16 years of age). Six indices of metabolic control were computed, including central tendency measures of phenylalanine (Phe) and fluctuation in Phe. The results indicated that everyday executive functioning is impacted both at home and at school, compared with normative data. If metacognition impairments were frequent among parents and teachers, behavioral regulation deficits were also described by parents. The age at assessment and the metabolic control were not correlated with executive dysfunction, probably due to the small sample size of our study, which limited the power of statistical analyses. Our findings raised the perspective that everyday executive impairments in children with ECT-PKU were based on complex environmental and psychological factors. Within this context, the BRIEF appeared to be a clinically useful tool for the neuropsychological assessment of children with ECT-PKU.

**Keywords:** Executive functions ; Children ; BRIEF / Behavioral Rating Inventory of Executive Functions ; Ecological assessment ; PKU / Phenylketonuria.

## **Introduction**

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error of phenylalanine (Phe) metabolism involving a deficiency of the liver enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH). This enzyme converts Phe into tyrosine (Tyr), a precursor for dopamine and other catecholamines (Scriver & Kaufman, 2001). Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) is a necessary cofactor for PAH activity (Erlandsen & Stevens, 2001). The PAH gene is located at chromosome 12q23.1 (Scriver & Kaufman, 2001). Mutations in the PAH gene lead to PAH deficiency, which increases serum levels of Phe and decreased Tyr levels. Phe is toxic for the developing brain, impairing the neurotransmitter regulation (Blau, van Spronsen & Levy, 2010 ; Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997) and the maintenance and production of myelin (Anderson & Leuzzi, 2010 ; Dyer, 1999). When untreated, PKU causes severe and irreversible neurological impairment, such as intellectual disability. Treatment is aimed at decreasing the blood Phe levels. PKU is treated soon after systematic newborn screening with a dietary Phe restriction and consumption of medical food substitutes containing the right mix of essential amino acids, vitamins, minerals and trace nutrients (Acosta & Matalon, 2010). When treated, intellectual efficiency is within the average range, but lower than siblings (for a meta-analysis, see DeRoche & Welsh, 2008). Moreover, patients with early -and continuously- treated PKU (ECT-PKU) present an increased risk of developing neuropsychological problems (for a meta-analysis, see Moyle, Fox, Arthur, Bynevelt & Burnett, 2007 ; for reviews, see Christ, Huijbregts, De Sonnevile & White, 2010a and Janzen & Nguyen, 2010).

Neuropsychological outcomes of children with ECT-PKU stem from a complex array of factors, including Phe toxicity. Mild elevations in phenylalanine persist in children with ECT-PKU. The brain mechanisms underlying neuropsychological outcomes are not fully understood, but most of the studies have focused on disruptions in dopamine synthesis. From a developmental perspective, maturational changes in the neurophysiology of the frontal lobe and

its interconnections are in turn dependent on dopaminergic activity (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse & McCabe, 1990). The prefrontal cortex and its associated brain regions play a crucial role in higher-order cognitive abilities conceptualized as Executive Functions (EFs). EFs are a collection of related but distinct cognitive abilities allowing the individuals to adapt their behavior to environmental changes, especially to new or complex situations in which routine actions become insufficient (Luria, 1966). Several theoretical frameworks tend to favor a pluralist conception of EFs in children, without consensus on the number or the nature of cognitive processes involved (e.g., Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). Among the main EFs processes described, one can distinguish inhibition, shifting, planning and working memory (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003 ; Levin et al., 1991 ; Miyake et al., 2000). The early brain vulnerability hypothesis (Dennis, 1988, 2006) is currently known to be particularly pronounced for EFs as evidenced in different pathological contexts (Anderson et al., 2010 ; Hernandez et al., 2003 ; Levin & Hanten, 2005).

Based on standardized performance-based neuropsychological tests, many studies showed that EFs are areas of weakness for children with ECT-PKU (for review, see Christ et al., 2010a). From a clinical point of view, the evaluation of the EFs on everyday life constitutes an essential indicator for quality of life in addition to these laboratory tests (for a review, see Chevignard, Soo, Galvin, Catroppa & Eren, 2012 ; Gioia, Kenworthy & Isquith, 2010). Questionnaires/checklists are one of the main approaches to develop tests with higher ecological validity. Among those, Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy (2000) developed a questionnaire, the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), available in two forms for parents and teachers of school-aged children. The BRIEF assesses different aspects of EFs : inhibition (ability not to act under impulsion), shifting (ability to shift between tasks or mental sets in response to changing task demands), emotional control (ability to modulate emotional responses), initiate (ability to start a task and generate ideas), working memory (ability to active

maintenance and manipulation of information in an online system), planning/organize (ability to establish goals and to develop the appropriate steps to reach these goals), organization of materials (ability to keep work and games in order), monitoring (ability to verify work after achievement). These eight scales contribute to three indices: the Behavioral Regulation Index (BRI), the Metacognition Index (MI) and the Global Executive Composite (GEC). The BRIEF has been used in several studies conducted on children in different pathological contexts (e.g., Campiglia et al., 2014 ; Chevignard et al., 2017 ; Gilotty, Kenworthy, Sirian, Black & Wagner 2002 ; Jarratt, Riccio & Siekierski, 2005 ; Mangeot, Armstrong, Colvin, Yeates & Taylor, 2002 ; McCauley et al., 2012).

To our knowledge, EFs in everyday life remain poorly explored in children with ECT-PKU. Four studies were conducted, showing some discrepancies (see Table 1). Sample sizes tended to be various and small across studies (between 10 and 46), which limited comparison and statistical power to detect significant impairment. The data obtained remained patchy because all studies were based exclusively on parents' reports. They lacked the subjective ratings of children in the school environment, while studies showed that the reports from parents and teachers are complementary in other pediatric context (e.g., see Jaratt et al., 2005 for ADHD). Another limitation was that the BRIEF scores used appeared different from one study to another, which limited the understanding of the executive profile and the comparison of data. Only two studies considered all BRIEF indices and scales (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002 ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009a). One study analyzed BRI and MI indices (Antshel & Waisbren, 2003), and the other study focused on GEC index and Working memory scale (Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2015). Despite these discrepancies, impairments appeared to manifest preferentially in the metacognition domain. Three studies out of four suggested impairment on MI (Antshel & Waisbren, 2003), Monitoring (Anderson et al., 2002), Initiate and Working Memory (Sharman et al., 2009a). Impairments in behavior

regulation seemed less frequent since only one study out of three suggested impairment on Shifting (Anderson et al., 2002). Only Anderson et al. (2002) indicate the prevalence of EFs impairments by specifying the percentage of patients (between 11 and 21% according to the scales) which were in the clinical range (T score  $\geq 65$ ). No studies examined the variability of inter-index and inter-scalar profiles. Finally, no longitudinal studies were realized. Although in debate (White, Nortz, Mandernach, Huntington & Steiner, 2001, 2002), sporadic trans-sectional and longitudinal studies with laboratory tasks suggested that the severity of executive disorders would decrease with age (Cappelletti et al., 2013 ; Huijbregts, De Sonnevile, Licht, Sergeant & van Spronsen, 2002a ; Huijbregts, De Sonnevile, van Spronsen, Licht & Sergeant, 2002c ; Huijbregts et al., 2003 ; Weglage et al., 1999).

The biochemical mechanisms hypothesized to underlie EFs deficits in children with ECT-PKU were largely associated with central tendency measures of Phe (i.e., mean or median, at the time of evaluation or over lifetime period), but correlations were inconsistent from one executive task to another (see Christ et al., 2010a). Moreover, interpretation of findings across scientific literature left questions unanswered due to a number of issues such as inconsistency in indices of the metabolic control used. Some studies suggested that high Phe:Tyr ratios, rather than absolute Phe levels would better explain executive impairments in children with ECT-PKU (Jahja, Huijbregts, De Sonnevile, van Der Meere & van Spronsen, 2014 ; Luciana, Sullivan & Nelson, 2001 ; Sharman et al., 2009a ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009b ; Sharman et al., 2015). A recent number of studies also suggested that the fluctuation of blood Phe levels over time appeared positively and strongly correlated with executive deficits (Arnold et al., 1998 ; Hood, Grange, Christ, Steiner & White, 2014 ; Jahja et al., 2014). Biochemical markers as BRIEF ratings outcome were poorly explored in children with ECT-PKU by three studies and indices of the metabolic control used varied from one study to another (see Table 1), which had limited the understanding of the underpinnings of EFs impairment. Two studies out of three

showed a correlation between the results on the BRIEF and the average Phe levels (Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman et al., 2009a). Two studies examined the association between BRIEF ratings and Phe:Tyr ratio and concluded that Phe:Tyr ratio was positively and significantly associated with BRIEF impairments (Sharman et al., 2009, 2015). The correlation between BRIEF ratings and the average stability of blood Phe levels over time (i.e. fluctuation) has never been studied yet, as far as we know.

**Table 1. Studies of everyday executive functioning in children with ECT-PKU using the BRIEF (only parent report)**

Studies	Clinical Population	Control Population	Considered Variables BRIEF	Considered Variables ECT-PKU	Results <sup>a</sup>
Anderson et al. (2002)	n = 44 5-18 years	n = 80 NC	All BRIEF indexes and scales	None	Significant impairment on Shifting and Monitoring scales (all, $p < .05$ ) Proportion of ECT-PKU children scoring in the clinical range ( $> 1.5$ SD): between 11 and 21% according scales (max = GEC, 21%; min = Organization of Materials, 11%)
Antshel & Waisbren (2003)	n = 46 8-14 years FSIQ $> 80$	n = 18 NC matched for gender, age, FSIQ	MI and BRI	Concurrent (Phe level)	Significant impairments on MI ( $p < .001$ ) Concurrent Phe level ( $\geq 10.5$ mg/dl) predicts significantly MI score
Sharman et al. (2009)	n = 10 8-17 years	n = 6 Siblings matched for age	All BRIEF indexes and scales	Concurrent (Phe level) Lifetime (Phe level, Tyr, Phe : Tyr ratio) <12 years (Phe:Tyr ratio)	Significant impairments on Initiate ( $p = .04$ , $\eta^2 p = .26$ ) and Working Memory ( $p = .02$ , $\eta^2 p = .33$ ) Correlation between Phe levels (Lifetime and Concurrent) and BRI, GEC; Correlation between Phe:Tyr ratio (Lifetime and <12 years) and BRI, Mi, GEC
Sharman et al. (2015)	n = 13 10-16 years	n = 9 Siblings	GEC and Working Memory scale	Concurrent, Lifetime, < 12 years (Phe level, Tyr, Phe:Tyr ratio)	ECT-PKU = NC ( $p > .5$ ) Correlation between lifetime Tyr, Tyr <12 years, lifetime Phe:Tyr and GEC

Notes. NC = Normal Controls; ECT-PKU = Phenylketonuria ; FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient; GEC = Global Executive Composite ; BRI = Behavioral Regulation Index ; MI = Metacognition Index.

<sup>a</sup> Only significant results are given

Therefore, our study first aimed to describe the everyday EFs in children with ECT-PKU by all indices and scales of the BRIEF questionnaire, comparing for the first time the views of parents and teachers. The second original purpose was to determine factors influencing results on the BRIEF, studying the relationships between the BRIEF scores, age at the time of assessment, and the biochemical markers including Phe levels and for the first time the variability in Phe. Based on previous sporadic studies with the BRIEF and a more general knowledge on the executive functioning in children with ECT-PKU, we hypothesized that 1) children with ECT-PKU would exhibit EFs impairment assessed by the BRIEF, in particular in the metacognition domain (Anderson et al., 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman et al., 2009a); 2) EFs impairment would be similar across home and school settings, as the correlations between parent and teacher ratings have been reported to be moderate in normative data (Gioia et al., 2000 ; Roy et al., 2013) and different pathological contexts (e.g., Campiglia et al., 2014 for epilepsy ; Chevignard et al., 2017 for traumatic brain injury ; Jaratt et al., 2005 for TDA/H); 3) age at assessment would be associated with a lesser degree of EFs impairments on the BRIEF (Weglage et al., 1999); 4) the metabolic control as such as a central tendency of Phe and the variability in Phe would be associated with a worsening of EFs deficits on the BRIEF (Antshel & Waisbren, 2003 ; Arnold et al., 1998 ; Hood et al., 2014 ; Jahja et al., 2014 ; Sharman et al., 2009a).

## **Methods**

### ***Participants***

The inclusion criteria were: 1) children and adolescents diagnosed with PKU after neonatal screening and who received early treatment through dietary management to limit Phe intake (ECT-PKU); 2) aged between 7 and 16 years 11 months at the time of the assessment; 3) parents able to understand and read French. Exclusion criteria were : 1) children and

adolescents with non-PKU mild hyperphenylalaninemia (pre-treatment blood Phe levels lower than 600  $\mu\text{mol/L}$ ); 2) history of previously diagnosed neurological disorder, major learning disability or major psychiatric disorder unrelated with PKU; 3) for the prospective part of the study, refusal to participate.

The initial clinical group included 31 children with ECT-PKU, among which one was excluded (parents did not return the questionnaires). Out of the remaining 30 children (14 boys and 16 girls), 25 were diagnosed with classical PKU (Phe level before starting treatment  $> 1200 \mu\text{mol/L}$ ) and 5 with mild PKU (Phe level before starting treatment between 600 and 1200  $\mu\text{mol/L}$ ). For 28 children, the sociocultural level (SLC) of parents was determined by average number of years of studies performed from the preparatory course of the father and the mother when both data points were available and, if not, from the available data. For 29 children, their intellectual efficiency was assessed by means of the Wechsler scale for children WISC-IV (Wechsler, 2005). No child presented psychometric criteria of intellectual disability (FSIQ  $>70$ ). Descriptive statistics about demographic and medical data are summarized in Table 2. The final group included 30 patients. Both parents' and teachers' reports of the BRIEF were available to 25 patients, and only the parents' report was available to 5 patients.

**Table 2. Demographic and medical data regarding the clinical group of ECT-PKU children (n=30)**

	Mean or Number (%)	SD	Range
Age (months)	127.2	36.7	85-201
Gender			
Female	16 (53,3)		
Male	14 (46,7)		
SCL (years) <sup>a</sup>	11,8	1,2	9-14
PKU Type			
Classical	25 (83,3)		
Mild	5 (16,7)		
Treatment			
Sapropterin therapy (BH4)	7 (23,3)		
Ritaline	2 (6,7)		
FSIQ <sup>b</sup>	103,6	15,5	73-131

Notes. SD = Standard Deviation; SCL = Sociocultural level of parents; PKU = Phenylketonuria ; FSIQ = Full-Scale Intellectual Quotient.

<sup>a</sup> In the whole clinical group, n = 28; <sup>b</sup> n = 29

### ***Indices of Phe control***

Phe levels were available to 23 children. These data were included in analyses examining relationships between the BRIEF scores and the indices of the metabolic control.

To avoid discrepancies of findings across literature due to the inconsistency in indices of average Phe and variability in Phe, six indices of blood Phe control were computed (Hood et al., 2014). Two indices reflected average Phe: Mean Phe and IDC. Mean Phe was the mean of all available Phe levels for each child. IDC was the mean of all median Phe levels for every year of age for each child (medians correct for the sporadic decompensation caused by illness such as cough, diarrhoea, or other infections; Vilaseca et al., 2010). Slope was also obtained from a regression function to represent change in Phe with age. Three indices reflected variability of Phe levels: SD Phe, SEE Phe, % Spikes. SD Phe indicated the degree of dispersion in Phe around the mean. SEE Phe indicated residual variation on Phe around a regression line, which reflected fluctuation in Phe that was not influenced by the mean or

slope. Spikes represented Phe levels that were at least 600  $\mu\text{mol/L}$  greater than either the preceding or succeeding Phe level. % Spikes represented the number of spikes in relation to the total number of Phe levels available. All indices were calculated over the lifetime (Lifetime Phe). Mean, Slope, SD, SEE were calculated within 6 months preceding the BRIEF assessment (Concurrent Phe). Descriptive statistics about metabolic control are summarized in Table 3.

**Table 3. Indices of metabolic control ( $\mu\text{mol/L}$ ) over the lifetime and concurrent period (n=23)**

Time Period	Average Phe		Change with age	Variability in Phe		
	Mean M (SD)	IDC M (SD)	SLOPE M (SD)	SD M (SD)	SEE M (SD)	% Spikes M (SD)
Lifetime	322,2 (83,6)	290,0 (90,1)	0,0 (0,0)	221,5 (73,5)	212,7 (70,0)	2,3 (2,3)
Concurrent	420,9 (196,6)	-nc-	-0,1 (1,3)	160,0 (75,2)	135,6 (73,0)	-nc-

Notes. M = Mean; SD = Standard Deviation. Mean = mean of all available Phe levels for each child; IDC = mean of all median Phe levels for each year of age for each child; SLOPE = regression function to represent change in Phe with age; SD = degree of dispersion in Phe around the mean; SEE = residual variation on Phe around a regression line; % Spikes = number of spikes in relation to the total number of Phe levels available; nc = analysis not conducted due to the lack of data.

### ***Material***

The assessment of everyday EFs was carried out using the French version of the parent and teacher BRIEF questionnaire (Roy et al., 2013). Each of both BRIEF forms was comprised of 86 items, and rated using a 3-point scale, based on child's behavior occurrence (neither / sometimes / often). Eight clinical scales and 2 validity scales were computed. These scales formed 2 indices: a) Behavioral Regulation Index (BRI) –Inhibition, Shifting, Emotional Control and b) Metacognition Index (MI) – Initiate, Working Memory, Planning/organize, Organization of Materials, Monitoring. The Global Executive Composite (GEC) index provided an overall measure of executive functioning. The scoring followed manual instructions (Gioia et al., 2000), in its French version (Fournet et al., 2015; Roy et al., 2013). Clinical scales and indices raw scores were converted into T-scores (mean = 50, standard deviation = 10), according to age and gender, based on the French normative data.

Higher scores indicated worse executive functioning. T-scores  $\geq 65$  were defined as in the clinical range.

### *Procedure*

During one or two half-days, all patients underwent a thorough and comprehensive neuropsychological evaluation for 5 hours using paper-and-pencil tests assessing intellectual efficiency and EFs (not presented here for it is beyond the scope of this paper). The BRIEF questionnaires were proposed. An interview with both child and parents was conducted to ensure inclusion criteria and to gather socio-demographic variables. Measures of Phe were collected from medical files.

### *Statistical methods*

Statistical analyses were performed using Statistica version 10.0. At first, t-tests for single sample were used to compare the group of ECT-PKU patients with the French normative data for results of parent and teacher BRIEF ratings (GEC, BRI, MI, subscales). Statistical rigor was set at  $p < .05$  for composites indices (GEC, BRI, MI) and at  $p < .01$  for subscales to limit type 1 error due to multiple comparisons. Effect sizes were determined for all t-tests, following Cohen's conventions (Cohen, 1992). In addition, the proportion of patients scoring in the clinical range (T score  $\geq 65$ , both for indices and subscales) was reported and was compared to what was observed in the normative data (BRIEF manual). To examine indices and subscales heterogeneity, repeated measures MANOVA were conducted for the whole group, both for parent and teacher ratings.

Repeated measures t-tests were computed, as well as Spearman correlations ( $r$ ) to compare the parent ratings to the teacher ratings (GEC, BRI, MI, subscales) on the subsample of children with both ratings ( $n=25$ ). Closer examination of the rating congruence between

BRIEF parent and teacher forms were conducted to determine to what extent parent and teacher ratings were similar. For each index and scale, ratings were considered as congruent and abnormal (i.e., score  $T \geq 65$  for parent and teacher), congruent and normal (i.e., score  $T < 65$  for parent and teacher), incongruent and abnormal only for either parents or teachers.

Finally, Spearman correlations ( $r$ ) were used to investigate the relationships between BRIEF indices (GEC, BRI, MI), age at assessment, and metabolic control indices (Mean Phe, IDC, SD Phe, SEE Phe, Slope, % Spikes) on the subsample of children for whom measures of Phe were available ( $n=23$ ).

## **Results**

### ***BRIEF ratings***

Results of composite scores GEC, BRI, MI of the parent report (Table 4) were significantly higher among patients in comparison with normative data (ranging from  $p < .02$  to  $p < .03$ ), with medium effect sizes (ranging from 0,40 and 0,42). Emotional control and Working Memory scales showed a tendency toward statistical significance ( $p = .02$ ) with medium effect sizes (respectively 0,46 and 0,45). Organization of materials scale showed a tendency toward statistical significance ( $p = .04$ ), with small effect sizes (0,38). Other subscales did not show any significant increase, with small effect sizes (ranging from 0,20 to 0,36). Repeated measures MANOVA did not show any significant difference between BRI and MI indices ( $F(1,29) = 0,605$ , NS,  $\eta^2 = 0,02$ ), nor between subscales scores ( $F(7,203) = 1,288$ , NS,  $\eta^2 = 0,04$ ). In addition, the percentage of patients in the clinical range was relatively high for GEC (27%, i.e., 3 to 5,4 times more than normative data), BRI (17%, i.e., 2 to 3,4 times more), and MI (23%, i.e., 2 to 3,8 times more) indexes. Parents reported more frequent deficits than normative data on all subscales (ranging from 13% to 17% for Inhibition, Shifting, Initiate, Planning/organize, and to almost quarter of the sample for

Emotional Control, Working Memory, Organization of Materials, Monitoring, i.e., 2 to 11,5 times more than normative data according to subscales).

Results of composite score MI of the teacher report (Table 4) were significantly higher in patients in comparison with normative data ( $p=.04$ ), with medium effect sizes (0,43). BRI and GEC did not show significant increase (respectively  $p=.52$  and  $p=.11$ ), with negligible to small effect sizes (respectively 0,13 and 0,33). Working Memory ( $p = .04$ ) and Planning/organize scales ( $p=.03$ ) showed a tendency toward statistical significance with medium effect sizes (respectively 0,44 and 0,47). Other subscales did not show any significant increase, with negligible to small effect sizes (ranging from 0,04 to 0,29). Repeated measures MANOVA did not show significant difference between BRI and MI indices ( $F(1,24) = 1,791$ , NS,  $\eta^2 = 0,05$ ), nor between subscales scores ( $F(7,168) = 1,790$ , NS,  $\eta^2 = 0,03$ ). In addition, the percentage of patients in the clinical range was higher than normative data for GEC (12%, i.e., 1 to 1,7 times more than normative data), BRI (12%, i.e., 1 to 2 times more), and MI (16%, i.e., 1,8 to 2,3 times more) indexes. Teachers reported more frequent deficits than normative data on all subscales (ranging from 8% to 16% for Inhibition, Shifting, Emotional Control, Initiate, Monitoring, and to nearly a quarter of the sample for Working Memory, Planning/organize, Organization of Materials., i.e., 1 to 6,7 times more according to subscales).

**Table 4. Results of the parent and teacher ratings of the different sub-scales and composite indices of the BRIEF questionnaire and comparison to the expected values (norms)**

	M	SD	Min	Max	T	p	d'	% [normative data]
<i>Parents (n = 30)</i>								
Inhibition	53,20	11,33	38	84	1.55	.13	0,28	17 [4-7]
Shifting	51,90	9,47	37	73	1.10	.28	0,20	13 [2-7]
Em. Control	56,57	14,32	37	89	2.51	.02*	0,46	23 [2-8]
BRI	55,07	12,58	37	89	2.21	.03*	0,40	17 [5-8]
Initiate	52,93	11,05	30	78	1.45	.16	0,27	13 [3-7]
Work. Mem.	55,43	12,05	38	80	2.47	.02*	0,45	27 [5-9]
Plan/Organize	54,40	12,15	36	85	1.98	.06	0,36	17 [5-8]
Org. mat.	54,13	10,80	34	73	2.10	.04*	0,38	23 [3-10]
Monitor	52,63	12,78	31	77	1.12	.27	0,21	23 [5-7]
MI	56,43	15,54	33	104	2.27	.03*	0,41	23 [6-12]
GEC	55,43	12,91	35	88	2.30	.02*	0,42	27 [5-9]
<i>Teachers (n = 25)</i>								
Inhibition	52,24	12,81	39	87	0.87	.39	0,17	12 [3-10]
Shifting	50,52	13,27	41	92	0,20	.85	0,04	8 [5-9]
Em. Control	54,04	25,73	43	166	0,78	.44	0,16	12 [2-10]
BRI	52,24	17,33	40	119	0,65	.52	0,13	12 [6-12]
Initiate	52,76	10,84	38	88	1,27	.21	0,25	12 [3-8]
Work. Mem.	55,52	12,64	42	95	2,18	.04*	0,44	20 [3-10]
Plan/Organize	56,32	13,40	40	98	2,36	.03*	0,47	24 [5-10]
Org. mat.	53,48	11,97	41	82	1,45	.16	0,29	20 [5-7]
Monitor	53,28	11,68	37	81	1,40	.17	0,28	16 [1-8]
MI	55,00	11,72	39	91	2,13	.04*	0,43	16 [7-9]
GEC	54,48	13,59	38	101	1,65	.11	0,33	12 [7-11]

Notes. M = Mean; SD = Standard Deviation; Mean scores are T-scores (mean = 50, DS = 10 in normative data); d' = Cohen's size effect (<.15: negligible ; .15 - .40: small ; .40 - .75 : medium ; .75 - 1.10 : large ; and  $\geq 1.10$ : very large); % = Proportion of patients with scores within the clinical significance range (T score  $\geq 65$ ); BRI: Behavior Regulation Index; MI: Metacognitive Index; GEC: Global Executive Composite; Em. control: Emotional control; Work. Mem: Working Memory; Org. Mat: Organization of Materials

\* p < .05; \*\* p < .01 (level of significance set at p = .05 for the BRI, MI, GEC; at p = .01 for the subscales).

### ***Comparison of parent and teacher ratings***

In the sub-group of patients for whom parent and teacher ratings were available (n=25), results (Table 5) indicated no significant difference between BRIEF parent and teacher ratings. In addition, as in normative data, correlations were moderate (on average  $r = .45$  against  $r = .35$  in normative data). Correlations were relatively high and significant for GEC ( $r = .67$ ), MI ( $r = .73$ ), and three of MI subscales: Working memory ( $r = .60$ ), Planning/Organize ( $r = .78$ ) and Monitoring ( $r = .60$ ) subscales. Data analysis did not showed significant

correlations for BRI index ( $r = .31$ ) and BRI-subscales (ranging from  $r = .15$  to  $r = .18$ ), except for Inhibition ( $r = .45$ ).

**Table 5. Comparison of parent and teacher ratings of the BRIEF sub-scales and composite indices for ECT-PKU children with both parent and teacher ratings available (n=25)**

	Parents		Teachers		Groups comparison		Correlations
	M	SD	M	SD	t	p	r
Inhibition	52.52	11.55	52,24	12,81	0.10	0.92	.45*
Shifting	52.44	9.84	50,52	13,27	0.66	0.52	.18
Em. Control	56.32	14.50	54,04	25,73	0.42	0.66	.15
BRI	54.92	12.98	52,24	17,33	0.72	0.48	.31
Initiate	53.04	10.22	52,76	10,84	0.13	0.90	.35
Work. Mem.	55.00	11.60	55,52	12,64	-0.23	0.82	.60*
Plan/Organize	53.04	11.02	56,32	13,40	-1.74	0.09	.78*
Org. mat.	53.24	9.86	53,48	11,97	-0.08	0.93	.22
Monitor	51.80	12.13	53,28	11,68	-0.62	0.54	.60*
MI	55.92	15.38	55,00	11,72	0.38	0.70	.73*
GEC	54.84	12.35	54,48	13,59	0.15	0.88	.67*

Notes. M = Mean; SD = Standard Deviation; Mean scores are T scores (mean = 50, DS = 10 in normative data); BRI: Behavior Regulation Index; MI: Metacognitive Index; GEC: Global Executive Composite; Em. control: Emotional control; Work. Mem: Working Memory; Org. Mat: Organization of Materials.

\*  $p < .05$

Closer examination of the rating congruence between BRIEF parent and teacher forms (Table 6) showed that global congruence level for indices and subscales was generally high (around 80% for BRI, MI, GEC indices; and ranging from 76% to 92% for subscales). When divergent, EFs complaints were more frequent in the parents' ratings, as compared with teachers' for GEC (4 times more), BRI (1,5 times more) and MI (3 times more) indexes. Parents reported more frequent EFs deficit for all BRI subscales, but mixed pattern was observed for MI subscales (i.e. more frequent deficit in parent or teacher ratings; or deficit in the same proportion). When parent or teacher rating was "impaired" (T-score  $\geq 65$ ), congruence between parent and teacher ratings is small (<40%), except for Working memory scale (67%).

**Table 6. Rating congruence between BRIEF parent and teacher reports for ECT-PKU children with both parent and teacher ratings available (n=25)**

	Congruent abnormal score	Congruent normal score	Global congruence	Incongruent abnormal score (teacher only)	Incongruent abnormal score (parent only)	Global congruence when abnormal score
Inhibition	0	19	76%	3	3	0%
Shifting	0	21	84%	1	3	0%
Em. control	2	19	84%	1	3	33%
BRI	1	19	80%	2	3	17%
Initiate	1	20	84%	2	2	20%
Work. Mem.	4	19	92%	1	1	67%
Plan/Organize	2	20	88%	2	1	40%
Org. mat.	1	18	76%	4	2	14%
Monitor	2	18	80%	2	3	28%
MI	2	19	84%	1	3	33%
GEC	2	18	80%	1	4	28%

*Notes.* Congruent abnormal score: T-score  $\geq 65$  for both parent and teacher ratings; Congruent normal score: T-score  $< 65$  for both parent and teacher ratings; Global congruence: % of T-score  $\geq 65$  or  $< 65$  for both parent and teacher ratings; Incongruent abnormal score (parent only): parent T-score  $\geq 65$  and teacher T-score  $< 65$ ; Incongruent abnormal score (teacher only): teacher T-score  $\geq 65$  and parent T-score  $< 65$ ; Global Congruence when abnormal score: % of congruence between parent and teacher rating when a child obtains a T-score  $\geq 65$  for parent or teacher ratings; BRI: Behavior Regulation Index; MI: Metacognitive Index; GEC: Global Executive Composite; Em. control: Emotional control; Work. Mem: Working Memory; Org. Mat: Organization of Materials.

### ***Age at assessment and indices of metabolic control as predictors of BRIEF ratings***

In the sub-group of patients for whom medical data were available (n=23), age at assessment and indices of metabolic control did not significantly correlate with the parent/teacher BRIEF ratings (Table 7). Indices of metabolic control did not correlate, even if age at assessment was included as a covariate (data not shown).

**Table 7. Spearman correlations of parent and teacher ratings of the BRIEF composite indices with age at assessment and indices of metabolic control for lifetime (LT) and concurrent period (CP) (n=23)**

	Age	Mean		IDC	Slope		SD		SEE		%Spikes
		LT	CP		LT	CP	LT	CP	LT	CP	
<i>Parents</i>											
BRI	.20	.02	.15	-.01	.19	.04	.23	.12	.21	.12	-.10
MI	.03	-.17	.11	-.20	.28	-.07	.20	.13	.21	.11	-.08
GEC	.16	-.10	.10	-.12	.23	.01	.12	.11	.11	.10	-.18
<i>Teachers</i>											
BRI	.28	-.03	.11	-.13	.15	.07	.26	-.15	.26	-.23	.07
MI	.02	-.20	.12	-.27	.16	.03	.29	-.06	.30	-.12	.15
GEC	.12	-.11	.11	-.20	.20	.04	.32	-.06	.32	-.14	.12

Notes. Mean = mean of all available Phe levels for each child; IDC = mean of all median Phe levels for each year of age for each child; SLOPE = regression function to represent change in Phe with age; SD = degree of dispersion in Phe around the mean; SEE = residual variation on Phe around a regression line; % Spikes = number of spikes in relation to the total number of Phe levels available; BRI: Behavior Regulation Index; MI: Metacognitive Index; GEC: Global Executive Composite.

## Discussion

The aim of this study was to understand the everyday executive functioning of children with ECT-PKU. For this purpose, we performed a comparison between parents and teachers using the BRIEF questionnaire to compare the clinical profiles in different settings. The second aim was to examine the relationships between age at assessment, metabolic control and BRIEF scores.

Our first hypothesis stated that children with ECT-PKU would demonstrate EFs impairments, preferentially across metacognition domain. Results of the current study showed a significant increased risk of developing executive impairments for children with ECT-PKU, which support the first part of our hypothesis. As in a previous study of Anderson et al. (2002), almost a quarter of parents reported executive deficits, which was greater than normative data (2 to 11,5 times more, according to the BRIEF scores). However, our results showed a relatively global executive impairment of the three BRIEF indices in parent ratings (GEC, MI, BRI), which is inconsistent with the second part of our hypothesis. Moreover, the

levels of impairment in the metacognition and behavioral regulation domains were very similar (almost 20% of our sample, almost 2 to 3,5 times more than normative data), without any significant difference between MI and BRI indices. Unlike previous studies (Anderson et al., 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman et al., 2009a), impairments did not appear to manifest preferentially in the metacognition domain in our sample. Mixed findings with previous studies might be related to a number of methodology factors, including cohort difference. First, there was little consistency across studies in terms of sample size (ranging from n=10 to n=46) and age (ranging from 5 years to 18 years). Second, unlike all previous studies, BRIEF scores were compared with the normative data in our sample, rather than to a control group. Third, unlike our study, Antshel & Waisbren (2003) excluded patients with IQ < 80. Finally, in all previous studies, samples of children with ECT-PKU showed a poorer metabolic control than our sample of children. We might hypothesize that behavioral regulation impairment was exacerbated in our sample, due to the emotional/behavioural difficulties stemming from a more restrictive dietary control. Since the neonatal period, parents of ECT-PKU children were instructed to supervise and restrict their children diet to avoid intellectual disability and neuropsychological deficits. Parental ratings might be of influence on their functioning as a parent (e.g., Shulman et al., 1991 for child depression). We can hypothesize that parents of ECT-PKU children perceive them (whether this perception is correct or not) as having more behavioral regulation problems, in line with a desired level of control, inherent difficulties to necessary dietary control and restricted diet compliance (Hendriks, van der Schot, Slijper, Huisman & Kalverboer, 1994).

Turning to metacognition impairments, although not significantly different from the other subscales, deficits reported by parents on the Working Memory scale showed a tendency toward statistical significance, with medium effect sizes. Our results support those of Sharman et al. (2009a), who reported a significant deficit. Furthermore, Working Memory

was the most impaired subscale in parent ratings (27%, i.e., 3 to 5,4 times more than normative data), as reported earlier (Anderson et al., 2002). Working Memory involves the ability to update information to mind from long-term memory and/or to integrate incoming information for the purpose of taking an informed decision, making a judgment, or having a response (Goldman-Rakic, 1994). Sporadic studies on standardized performance-based tests all showed that working memory is an area of weakness for children with ECT-PKU (Christ, Moffitt & Peck, 2010b ; Huijbregts et al., 2002c ; Janos, Grange, Steiner & White, 2012 ; Smith et al., 2000 ; White et al., 2002). Moreover, this subscale appeared as the most impaired across others clinical groups (Campiglia et al., 2014 ; Chevignard et al., 2017 ; Gioia & Isquith, 2004). These data raised the hypothesis that working memory might be an executive process especially vulnerable in different pathological contexts. Turning to behavioral regulation impairments, although not significantly different from the other subscales, deficits reported by parents on the Emotional Control scale showed a tendency toward statistical significance, with medium effect size. Furthermore, Emotional Control was one of the most impaired subscale in parent ratings (23%, i.e., 2,9 to 11,5 more times than normative data), which was relatively higher than previous reports (16%, Anderson et al., 2002). Unlike the previous study of Anderson et al. (2002), Shifting impairments did not appear to manifest in our sample, but our results confirmed those of the BRIEF manuals (Gioia et al., 2000 ; Roy et al., 2013), reporting a significant deficit on Emotional Control.

Regarding EFs at school, to our knowledge, this study is the first to demonstrate that dysexecutive symptoms in children with ECT-PKU have significant consequences in the classroom, preferentially across the metacognition domain. Although not significantly different from BRI, the deficits reported by teachers on the MI scale showed a statistical significance, with medium effect sizes, which supports our first hypothesis. In addition, the levels of impairment in the metacognition domain (16%, i.e., 1,8 to 2,3 times more than

normative data) were slightly higher than in behavioral regulation domains (12%, i.e., 1 to 2 times more). Although not significantly different from the other subscales, the Working Memory and Planning/Organize scales showed a tendency toward statistical significance, with medium effect size. Like parent ratings, metacognition deficits were strongly weighted by the Working Memory scale (20% of our sample, i.e., 2 to 6,7 times more than normative data). Unlike parents' ratings, Planning/Organize was the most impaired subscale in the teachers' (24%, i.e., 2,4 to 4,8 times more than normative data). Planning involves the ability to establish goals and to develop the appropriate steps to reach these goals. Although in debate (Griffiths, Tarrini & Robinson, 1997 ; Mazzocco et al., 1994), some studies based on laboratory tasks showed that planning was an area of weakness for children with ECT-PKU (Cappelletti et al., 2013 ; Gassió et al., 2005 ; Huigbregts et al., 2003 ; Leuzzi et al., 2004). One could argue that parents could be less aware of some deficits than teachers. Planning ability tends to be more solicited at school, as academic demands increase and more self-organization skills are required. Turning to behavioral regulation domain, unlike parent ratings, Emotional Control was one of the less impaired subscales in teachers' (12%, i.e., 1,2 to 6 times more than normative data). Emotional control involves the ability to modulate emotional responses. One could argue that teachers might have a more objective judgment of the child's behavior, with the other children in the classroom as a comparison group. Moreover, the structured environment of the classroom is relatively independent of behavioral/emotional difficulties stemming from restrictive dietary treatment of PKU. A chronic illness such as PKU and its treatment are inherently stressful for children and parents. Emotional consequences are potentially exacerbated at home.

Interestingly, the proportion of severe executive difficulties in our sample (e.g., 12% for GEC parents' ratings and 27% for GEC teachers' ratings) was lesser than other clinical groups such as traumatic brain injury (45,9% for GEC parents' ratings and 60,8% for GEC

teachers' ratings, Chevignard et al., 2017) and epilepsy (32,7% for GEC parents ratings and 40,7% for GEC teacher ratings, Campiglia et al., 2014). These data raised the hypothesis that children with ECT-PKU exhibited less severe executive impairments at BRIEF than children with early brain injury, associated with diffuse and neurodevelopmental impact of PKU.

Our second hypothesis postulated a global congruence between parent and teacher ratings. Both ratings were relatively highly correlated and congruent, which supported our hypothesis. However, our results suggested some discrepancies between parent and teacher ratings. At first, parent and teacher ratings were highly correlated on metacognition domain. Especially, Working Memory scale ratings were highly correlated and congruent, even if parents or teachers rated a child as "impaired" on this scale (67%). By contrast, although correlate, when parents or teachers rated a child as "impaired" on other metacognition subscales, congruence was less important (<40%). The use of a skill could vary across contexts, expectations and constraints. One could argue that teachers might have a more objective judgment of the metacognition abilities than parents would, which could be related to the constraints of academic demands. By contrast with the metacognition domain, parent and teacher ratings were not significantly correlated on behavioral regulation domain, except for Inhibition subscale. Moreover, when parents or teachers rated a child as "impaired" on BRI subscales, congruence was little (<33%). These findings provided us valuable information about everyday difficulties and highlighted interaction between psychological and neuropsychological factors on behavioral executive aspects, especially those concerning parents and teachers coping with PKU-related issues.

All the rates of impairment and BRIEF scores tended to be higher in parent ratings than in teacher ratings (except for Planning/Organize subscale), which suggest that executive impairments tend to be less severe in the classroom than at home. Interestingly, in the other

clinical groups such as traumatic brain injury (Chevignard et al., 2017) and epilepsy (Campiglia et al., 2014), the rate of impairment and BRIEF scores tended to be higher in teacher ratings than in parent ratings. One could hypothesize that teachers might have a more objective judgment of the child's executive functioning, but alternatively, it is possible that teachers, potentially aware of the illness and risks of neuropsychological problems, minimized the impairments. These data demonstrated the relevance of using the BRIEF in assessing the EFs in both home and school environments.

Finally we hypothesized an impact of age and metabolic-related factors on EFs impairments on the BRIEF. The results of our study did not confirm these hypotheses. To our knowledge, our work is the first to study the question of age-related course of BRIEF profiles of children with ECT-PKU. In our study, parent and teacher ratings were not correlated with age at assessment. In other words, from our sample, executive impairments at BRIEF were not more apparent in younger or older children with ECT-PKU. Regarding EFs laboratory tasks, after dividing children with ECT-PKU into younger and older subgroups, results on this topic were inconsistent across studies (Cappelletti et al., 2013 ; Huijbregts et al. 2002a, 2002c, 2003 ; Weglage et al., 1999 ; White et al., 2001, 2002), whereas sporadic longitudinal study suggested that the severity of executive disorders would decrease with age (Weglage et al., 1999).

To our knowledge, our work is the first to study biochemical markers as BRIEF scores outcome with multiple methods to assess average Phe levels and variability in Phe. In our study, parent and teacher ratings were not correlated with any indices of metabolic control. Turning to average levels of Phe, our results were inconsistent with the previous studies of Antshel & Waisbren (2003) and Sharman et al. (2009a). Turning to variability in Phe, despite similar methodology to measure indices of Phe control, our results were inconsistent with the

results of Hood et al. (2014), which indicated that the average Phe levels and a stronger variability in Phe correlated positively with EFs impairments on laboratory tasks (n-back task and go/no-go task). First, given that untreated PKU results in mental retardation (Sandler, 1982), it is clear that elevations in Phe are detrimental to cognitive development. There is however inconsistency in the literature regarding the correlations between metabolic control and EFs performance (Christ et al., 2010a), but when the PKU sample is divided into subgroups with higher versus lower Phe levels, differences in EFs performance are constantly observed (De Sonneville, Schmidt, Michel & Batzler, 1990 ; Diamond et al., 1997 ; Huijbregts et al., 2002a, 2002b, 2002c ; Jahja et al., 2014 ; Smith et al., 2000). Like in our study, this type of methodology remains uncommon, due to small samples sizes. Second, in all previous studies (Antshel & Waisbren, 2003 ; Hood et al., 2014 ; Sharman et al., 2009a), samples of children with ECT-PKU showed poorer metabolic control and higher range of Phe levels than our sample of children. We can suppose that we had anticipated no correlation in our findings due to the restricted range of Phe levels in our ECT-PKU children sample. Finally, as previously suggested (Leuzzi et al., 2004), the relationship between metabolic control and BRIEF scores might be nonlinear, at least for the ages we studied and/or in the range of the Phe concentrations exhibited by our patients.

Our results highlighted the multidetermined aspect of a measure for assessing EFs by a questionnaire such as the BRIEF and pointed out some limitations. First, the low power of the sample sizes precluded any firm conclusion. Because PKU is a relatively rare disorder, as in the scientific literature data, the sample size of our study tended to be small, limiting the power of statistical analyses. A larger clinical sample may have been needed to strengthen and extend our results. Second, in our sample, metacognition impairments and working memory deficits seemed significant, among both parent and teacher reports. However, we did not

analyze data collected from other measuring tools used for assessing EFs, such as laboratory tasks. The BRIEF and these tools do not investigate the same elements (Toplak, West & Stanovich, 2013) but are complementary (Gioia et al., 2010 ; McCandless & O’Laughlin, 2007 ; Toplak, Bucciarelli, Jain & Tannock, 2008). A comparison between results obtained by the BRIEF and these instruments was needed to evaluate the BRIEF predictive power and to understand executive profile of children with ECT-PKU. Third, our data suggested that everyday executive outcomes of children with ECT-PKU were probably influenced by a number of factors, including family functioning, teachers’ and parents’ coping with the children difficulties, etc., which were not measured here. In our study, the BRIEF ratings were compared with the normative data, rather than with a proper control group. Within this context, it could be interesting to compare our results with those of a control group matched on age, gender and socioeconomic status to assess the impact of a chronic illness on executive functioning of ECT-PKU children in everyday life. Moreover, comparison of the BRIEF profile of children with ECT-PKU and children with other chronic disorder could be interesting to assess this question. For example, diabetic patients are looked upon as a good control group with a comparable chronic illness without metabolic implications. Last, age was not correlated with BRIEF ratings in our study. The design of our study, however, remains insufficient to preclude any firm conclusion about the age-related course of executive profiles of children with ECT-PKU. Future directions will need to focus on systematic cross-sectional studies and longitudinal studies. Especially, it will be interesting to reassess the EFs of our young patients when they are older and more autonomy is required.

Oddly enough, our study has not identified any correlation between the BRIEF scores and the metabolic control. However, it seems reasonable to assume that the low Phe levels and the small range of the Phe levels found in our patients group contributed to prevent correlations between biochemical data and BRIEF performances. In literature, some evidence

suggested that children with low Phe levels (i.e., under 360  $\mu\text{mol/L}$ ) show no executive impairment, particularly in younger children (i.e., under 11 years) (Huijbregts et al., 2002a). Our small size sample was insufficient to conduct multiple regression analyses with each of the BRIEF indices as response variables, and age at assessment (e.g., under 11 years versus above 11 years) and metabolic control (e.g., under 360  $\mu\text{mol/L}$  versus above 360  $\mu\text{mol/L}$ ) as predictor variables. A larger clinical population is needed to conclude about the upper target Phe level in relation with developmental epochs. Another issue that requires further investigation is to identify which biochemical marker is the most predictive of BRIEF ratings. As suggested by Sharman et al. (2009a, 2015), Phe:Tyr ratio might be a more powerful predictor of BRIEF ratings than average Phe levels or fluctuation in Phe. The medical data of our study were collected retrospectively, and Phe:Tyr ratio of patients were unavailable. The advantages offered by this biochemical marker still remain to be determined.

## **Conclusion**

The current study added to earlier suggestions that EFs may be impaired in children with ECT-PKU. Our results demonstrated that everyday executive functioning of children with ECT-PKU was impacted both at home and at school, especially in the metacognition domain. Future directions will need to focus on a systematic, comprehensive and developmental approach of executive functioning with both day-to-day life situations and laboratory EFs measures to better analyze the executive profile of children with ECT-PKU.

Parents tended to report more severe and diffuse executive deficits than teachers, in both metacognitive and behavioral regulation aspects (especially emotional control). These findings highlighted the multifactorial aspect of a measure for assessing EFs by a questionnaire such as the BRIEF. They raised the perspective that everyday executive impairments in children with ECT-PKU were based on complex environmental and psychological factors.

Our findings did not confirm that age at assessment and metabolic control were correlated with EFs. However, the low power of the small-size sample precludes any firm conclusion about the upper target Phe level in relation with developmental epochs.

More globally, our data featured the interest of using the BRIEF for assessing everyday EFs in patients with ECT-PKU, as it has already been demonstrated in other diseases such as traumatic brain injury, epilepsy, or ADHD. Our results confirmed the relevance of using the BRIEF in assessing the EFs in both home and school environments.

## References

- Acosta, P. B., & Matalon, K. M. (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 119-74.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P., & Leuzzi, V. (2010). White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 3-9.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., Greenham, M., ... & Jacobs, R. (2010). Children's executive functions: are they poorer after very early brain insult. *Neuropsychologia*, 48(7), 2041-2050.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003). Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.
- Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Cregan, L. S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 87(5), 565-570.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Campiglia, M., Seegmuller, C., Le Gall, D., Fournet, N., Roulin, J. L., & Roy, A. (2014). Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 39, 12-20.
- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 34(6), 392-398.
- Chevignard, M., Kerrouche, B., Krasny-Pacini, A., Mariller, A., Pineau-Chardon, E., Notteghem, P., ... & Roy, A. (2017). Ecological Assessment of Everyday Executive Functioning at Home and at School Following Childhood Traumatic Brain Injury Using the BRIEF Questionnaire. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*.
- Chevignard, M., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review. *Brain Injury*, 26(9), 1033-1057.

- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010a). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 22-32.
- Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010b). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 33-40.
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science*, *1*(3), 98-101.
- Dennis, M. (1988). Language and the young damaged brain. In: T. Boll & B. K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp. 85-123). Washington DC: American Psychological Association.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology*, *33*(4), 474-504.
- De Sonnevile, L. M., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics*, *149*(1), 39-44.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.
- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *62*(4), 1-206.
- Dyer, C. A. (1999). Pathophysiology of phenylketonuria. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *5*(2), 104-112.
- Erlandsen, H., & Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *24*(2), 213-230.
- Fournet, N., Roulin, J. L., Monnier, C., Atzeni, T., Cosnefroy, O., Le Gall, D., & Roy, A. (2015). Multigroup confirmatory factor analysis and structural invariance with age of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)—French version. *Child Neuropsychology*, *21*(3), 379-398.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia:

- Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 443-448.
- Gilotty, L., Kenworthy, L., Sirian, L., Black, D. O., & Wagner, A. E. (2002). Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders. *Child Neuropsychology*, 8(4), 241-248.
- Gioia, G. A., & Isquith, P. K. (2004). Ecological assessment of executive function in traumatic brain injury. *Developmental Neuropsychology*, 25(1-2), 135-158.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). *The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Lutz : Psychological Assessment Resources.
- Gioia, G. A., Kenworthy, L., & Isquith, P. K. (2010). Executive function in the real world: BRIEF lessons from Mark Ylvisaker. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 25(6), 433-439.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). The issue of memory in the study of prefrontal function. In *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 112-121). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Griffiths, P., Tarrini, M., & Robinson, P. (1997). Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41(4), 317-323.
- Hendrikx, M. M., van der Schot, L. W., Slijper, F. M., Huisman, J., & Kalverboer, A. F. (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *European Journal of Pediatrics*, 153(11), 832-835.
- Hernandez, M. T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., ... & Lassonde, M. (2003). Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(5), 522-536.
- Hood, A., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R., & White, D. A. (2014). Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(4), 445-451.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., Sergeant, J. A., & van Spronsen, F. J. (2002a). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22(2), 481-499.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002b). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in

- treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002c). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 697-712.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*, 17(3), 369-379.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Der Meere, J. J., & van Spronsen, F. J. (2014). Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, 164(4), 895-899.
- Janos, A. L., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 26(6), 735-743.
- Janzen, D., & Nguyen, M. (2010). Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 47-51.
- Jarratt, K. P., Riccio, C. A., & Siekierski, B. M. (2005). Assessment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using the BASC and BRIEF. *Applied Neuropsychology*, 12(2), 83-93.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59-80.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(2), 115-125.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, 7(3), 377-395.
- Levin, H. S., & Hanten, G. (2005). Executive functions after traumatic brain injury in children. *Pediatric Neurology*, 33(2), 79-93.
- Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function

- in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development*, 72(6), 1637-1652.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.
- Mangeot, S., Armstrong, K., Colvin, A. N., Yeates, K. O., & Taylor, H. G. (2002). Long-term executive function deficits in children with traumatic brain injuries: Assessment using the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF). *Child Neuropsychology*, 8(4), 271-284.
- Mazzocco, M. M., Nord, A. M., van Doorninck, W., Greene, C. L., Kovar, C. G., & Pennington, B. F. (1994). Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 10(2), 133-151.
- McCandless, S., & O'Laughlin, L. (2007). The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10(4), 381-389.
- McCauley, S. R., Wilde, E. A., Anderson, V. A., Bedell, G., Beers, S. R., Campbell, T. F., ... & Levin, H. S. (2012). Recommendations for the use of common outcome measures in pediatric traumatic brain injury research. *Journal of Neurotrauma*, 29(4), 678-705.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review*, 17(2), 91-101.
- Roy, A., Fournet, N., Le Gall, D. & Roulin, J. L. (2013). *BRIEF –inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, adaptation française*. Paris : Hogrefe France Editions.
- Sandler, M. (1982). Inborn errors and disturbances of central neurotransmission (with special reference to phenylketonuria). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 5, 65-70.
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In C. R. Scriver, A. L. Baudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1667-1724). New York : McGraw Hill.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009a). Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics*, 75(2), 169-174.

- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009b). A preliminary investigation of the role of the phenylalanyne: tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of “safe” levels. *Developmental Neuropsychology*, *35*(1), 57-65.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2015). Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Molecular Genetics and Metabolism reports*, *4*, 87-88.
- Shulman, S., Fisch, R. O., Zempel, C. E., Gadish, O., & Chang, P. N. (1991). Children with phenylketonuria: the interface of family and child functioning. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *12*(5), 315-321.
- Smith, M. L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W. B., Feigenbaum, A., & Clarke, J. T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation*, *105*(2), 69-80.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2008). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, *15*(1), 53-72.
- Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(2), 131-143.
- Vilaseca, M. A., Lambruschini, N., Gómez-López, L., Gutiérrez, A., Fusté, E., Gassió, R., ... & Campistol, J. (2010). Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutricion Hospitalaria*, *25*(1), 60-66.
- Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence pour enfants, Quatrième Edition : WISC-IV*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Weglage, J., Pietsch, M., Denecke, J., Sprinz, A., Feldman, R., Grenzebach, M., & Ullrich, K. (1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *22*(6), 693-705.
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development*, *61*(6), 1697-1713.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, *15*(2), 221-229.

White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2002). Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 1-11.

## ARTICLE 4

---

### **Evaluation du fonctionnement exécutif chez les enfants atteints de phénylcétonurie : comparaison de mesures basées sur la performance et de mesures évaluant les comportements exécutifs dans la vie quotidienne**

Marie Canton<sup>a,b,c</sup>, Didier Le Gall<sup>c,d</sup>, Jean-Luc Roulin<sup>e</sup>, François Feillet<sup>a</sup>, Nathalie Fournet<sup>e</sup>, Arnaud Roy<sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

<sup>b</sup> Service de Pédiatrie Médicale Ambulatoire - Unité de Neurologie Pédiatrique, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

<sup>c</sup> Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, UBL, EA4638, Université d'Angers - 49045 Angers cedex 01, France

<sup>d</sup> Département de psychologie et de neurologie, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49100 Angers, France

<sup>e</sup> Laboratoire de psychologie et de neurocognition, Université de Savoie, BP 1103, 73011 Chambéry, France

<sup>f</sup> Centre Référent des Troubles d'Apprentissage et Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose, Hôpital Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38 boulevard Jean Monnet, 44000, Nantes, France.

## **Résumé**

En raison du risque de perturbation des fonctions exécutives (FE) chez les enfants atteints de phénylcétonurie, diagnostiqués et traités précocement (PCU-TP), les recommandations internationales concernant la maladie préconisent un suivi du développement exécutif. En revanche, les modalités pratiques de cette évaluation ne font pas consensus, notamment en regard des outils d'évaluation à utiliser. Dans ce contexte, notre étude s'est intéressée au fonctionnement exécutif d'enfants PCU-TP, en confrontant pour la première fois des données issues de tests basés sur la performance à des mesures appréciant les comportements dans la vie quotidienne. Trente et un enfants ont été soumis à des tâches évaluant les capacités de planification, d'inhibition, de flexibilité, et de mémoire de travail. Le comportement exécutif au quotidien a été mesuré à partir de la BRIEF (Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives), pour la première fois dans deux contextes différents (à la maison et à l'école). La comparaison avec les résultats d'enfants contrôles appariés confirme la présence de difficultés exécutives significatives aux tests et au quotidien. En revanche, l'étude des corrélations entre ces deux types de mesure a montré que les deux types d'outils appréhendent probablement des aspects exécutifs différents. A l'instar des données disponibles dans d'autres contextes cliniques, les résultats appuient l'intérêt de disposer de mesures variées et complémentaires dans l'évaluation neuropsychologique proposée aux enfants PCU-TP et de promouvoir une évaluation exhaustive des FE dans les recommandations médicales de la maladie.

**Mots-clés :** PCU / Phénylcétonurie ; Enfants ; Fonctions exécutives ; BRIEF / Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives ; Vie quotidienne.

## Introduction

La Phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission autosomique récessive, liée au déficit enzymatique de la phénylalanine hydroxylase (PAH) ou plus rarement de son cofacteur le tétrahydrobioptérine -BH<sub>4</sub> (Erlandsen & Stevens, 2001). Elle résulte de mutations du gène de la PAH, qui se situe sur le chromosome 12 en 12q23.1 (Scriver & Kaufman, 2001). Le dépistage néonatal systématique est réalisé dans plusieurs pays depuis les années 1970. Il est basé sur le dosage de la Phé plasmatique, dont les concentrations sont exprimées selon les laboratoires en mg/dl ou µmol/l (1 mg/dl = 60 µmol/l). La classification traditionnelle de la sévérité de la maladie distingue la PCU typique (taux de Phé > 1200 µmol/L) et la PCU atypique (entre 600 et 1200 µmol/L). Les personnes dépistées avec des taux de Phé inférieurs à 600 µmol/L, mais supérieurs aux taux de Phé d'individus lambda (50-110 µmol/L), sont considérées comme présentant une hyperphénylalaninémie modérée persistante. En France, l'incidence de la maladie serait de 1/20826 (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant, 2016).

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes. La PAH permet de métaboliser la phénylalanine (Phé) en tyrosine (Tyr). Le déficit enzymatique est donc responsable d'une accumulation de métabolites neurotoxiques (dont la Phé) et d'une tyrosinémie déficitaire. Le déficit en Tyr est également lié au fait que la Phé entre en compétition avec les autres acides aminés (dont la Tyr) pour passer la barrière hématoencéphalique, car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). La Tyr étant un précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et la mélanine (Blau, van Spronsen & Levy, 2010), la PCU perturbe la synthèse des neurotransmetteurs (de Groot et al., 2013). Il en résulte également une altération de la

synthèse protéique intracérébrale, et donc de la production et du maintien de la myéline (Dyer, 1999).

En général, les patients non traités présentent des troubles neurologiques graves et irréversibles (épilepsie, déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique...). L'objectif du traitement est de diminuer les concentrations de Phé. Comme la Phé est un acide aminé essentiel, le traitement principal est fondé sur la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en Phé associé à la prise de substituts en acides aminés, vitamines et minéraux (Acosta & Matalon, 2010). Certains patients sont sensibles au BH<sub>4</sub> et ainsi répondeurs à un traitement médicamenteux par Sapropterine (molécule synthétique analogue du BH<sub>4</sub>), permettant d'alléger le régime. L'objectif principal du traitement est de permettre un développement neuropsychologique optimal. L'efficacité du régime dépend de la précocité de sa mise en place, de sa qualité et de sa durée (pour une revue, voir Brumm & Grant, 2010).

Les patients présentant une PCU, dépistés et traités précocement (PCU-TP), sont indemnes de troubles neurodéveloppementaux sévères (Mitchell, Trakadis & Scriver, 2011). Néanmoins, ils sont à risque de présenter un niveau intellectuel affaibli en regard de sujets contrôles (pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008) ainsi que des troubles neuropsychologiques (pour une méta-analyse, voir Moyle, Fox, Arthur, Bynevelt & Burnett, 2007). Le devenir cognitif de ces patients dépend de plusieurs facteurs, incluant au premier plan les concentrations en Phé. En effet, le régime ne permet pas d'éliminer complètement l'excès de Phé. Les concentrations sanguines et cérébrales en Phé restent donc plus élevées que la normale. Les soubassements neuronaux liés à la maladie jouent indubitablement un rôle majeur dans les perturbations neuropsychologiques observées. Etant donné l'implication du système dopaminergique (Blau et al., 2010 ; Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997), de nombreux travaux se sont consacrés aux Fonctions Exécutives (FE) dans la PCU-TP.

Ces aptitudes de contrôle de haut niveau ont pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis (Luria, 1966 ; Seron, van der Linden & André, 1999). Les FE regroupent un versant « cold » impliquant une dimension cognitive, mais également un versant « hot » renvoyant davantage aux aspects affectifs/motivationnels (Zelazo & Müller, 2002). Plusieurs modèles théoriques soutiennent une conception à la fois plurielle et interdépendante des FE (par exemple, Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003 ; Levin et al., 1991 ; Miyake et al., 2000). Parmi les principaux processus exécutifs classiquement évalués en clinique, sont distinguées l'inhibition, la flexibilité, la planification et la mémoire de travail. D'un point de vue développemental, cette conception modulaire du fonctionnement exécutif chez l'enfant a progressivement conduit à la formalisation de modèles théoriques intégratifs du développement typique des FE (par exemple, Anderson, 2002 ; Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). La progression des FE chez l'enfant va de pair avec la maturation du lobe frontal (Jurado & Rosselli, 2007) et le fonctionnement dopaminergique (Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse & McCabe, 1990). Le développement ontogénétique particulier des réseaux préfrontaux et des FE, à la fois précoce et prolongé, participe du risque élevé de vulnérabilité précoce associée en cas de pathologie neurodéveloppementale (voir Roy, Lodenos, Fournet, Le Gall & Roulin, 2017).

Dans ce contexte, l'exploration des perturbations des FE chez les patients PCU-TP a fait l'objet de nombreux travaux empiriques (pour une revue, voir Christ, Huijbregts, De Sonneville & White, 2010a ; pour une méta-analyse, voir DeRoche & Welsh, 2008). L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif reste prépondérante dans la compréhension du phénotype neuropsychologique de ces patients, en lien avec une perturbation des réseaux préfrontaux avec au premier plan un dysfonctionnement dopaminergique. Néanmoins, comme le soulignent Christ et al. (2010a), la nature, la spécificité, la sévérité, et la persistance des troubles dans le temps restent controversées, alimentées en partie par des divergences

méthodologiques au sein de la littérature limitant la comparaison des résultats obtenus au sein des études. En premier lieu, les caractéristiques des populations étudiées sont rarement homogènes d'une étude à une autre (en termes d'âge, de taille d'échantillon, de contrôle métabolique, etc.). Les auteurs critiquent également une approche fractionnée des FE, rendant les résultats tâche-dépendants. En particulier, l'ensemble du fonctionnement exécutif est rarement appréhendé de façon exhaustive, alors que l'analyse de la littérature suggère que certains processus exécutifs (inhibition et mémoire de travail) seraient plus fréquemment atteints que d'autres. Cet écueil méthodologique est alimenté à l'heure actuelle par le manque d'outils cliniques disponibles et validés dans leurs modalités de standardisation et d'étalonnage (voir Roy, 2015a, 2015b). De plus, à l'instar de la Figure de Rey (voir Roy, Le Gall, Roulin & Fournet, 2012), le caractère multifactoriel des tâches exécutives et l'utilisation de scores composites limitent la « pureté » des mesures et donc l'interprétation qui peut en être faite. De même, les erreurs de mesure liées aux tests d'évaluation des FE sont à considérer, puisque les habiletés dites de « bas niveau » (basic skills ; Denckla, 1996) comme le langage ou le traitement visuospatial, sont nécessairement sollicitées.

Par ailleurs, le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est majoritairement appréhendé par des tâches dites « de laboratoire », basées sur la performance (Christ et al., 2010a). Ces tâches sont conçues de manière « artificielle », offrant un cadre structuré, formel et épuré, ce qui peut limiter leur aptitude à représenter la mobilisation des capacités exécutives de l'enfant dans sa vie de tous les jours, questionnant leur sensibilité clinique. Or, certains travaux ont suggéré que les déficits exécutifs chez l'enfant PCU-TP sont subtils et observables dans des tâches exécutives complexes ou écologiques, mobilisant plusieurs processus exécutifs simultanément (Diamond et al., 1997 ; Smith et al., 2000). Afin de répondre aux limites des tâches exécutives classiques, des outils à vocation plus « écologique » sont disponibles (voir Chevignard, Soo, Galvin, Catroppa & Eren, 2012). A

l'heure actuelle, chez l'enfant PCU-TP, l'évaluation des comportements exécutifs dans la vie quotidienne reste marginale avec seulement quatre études (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2009, 2015), travaillant à partir du questionnaire d'évaluation comportementale BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Gioia et al., 2000), administré uniquement auprès des parents. Ces études suggèrent une atteinte préférentielle des aspects métacognitifs (reflétant la capacité à gérer de manière autonome des tâches et à contrôler sa performance) en regard de la régulation du comportement (représentant l'aptitude à moduler ses émotions et son comportement).

En raison du risque d'atteinte exécutive, les recommandations médicales européennes (van Spronsen et al., 2017) et américaines (Camp et al., 2014) préconisent explicitement une évaluation du fonctionnement exécutif. En revanche, des imprécisions et des divergences existent quant aux modalités pratiques de cette évaluation, en termes de processus exécutifs à évaluer et d'outils à utiliser. Les guidelines européennes mentionnent une évaluation des processus exécutif d'inhibition, de flexibilité, et de mémoire de travail, pour lesquelles le choix du test est laissé à l'appréciation du psychologue. Il n'est pas fait mention des capacités de planification, en dépit du fait que plusieurs études montrent des difficultés à ce niveau chez les enfants PCU-TP (Cappelletti et al., 2013 ; Gassió et al., 2005 ; Huijbregts et al., 2003 ; Leuzzi et al., 2004). Les guidelines américaines préconisent un « screening » du fonctionnement exécutif par l'utilisation de la BRIEF (dans sa forme parents et enseignant) puis, en fonction des éléments cliniques une évaluation plus exhaustive, sans faire mention d'outils spécifiques à utiliser. Or, à l'heure actuelle, il n'a pas été démontré que les mesures évaluant les comportements dans la vie quotidienne étaient plus sensibles au dysfonctionnement exécutif. De plus, la convergence limitée entre questionnaires de vie quotidienne et tâches classiques (Anderson et al., 2002 ; MacAllister et al., 2012 ; Toplak,

West & Stanovich, 2013 ; Vriezen & Pigott, 2002) suggère que ces outils représentent des réalités différentes et des outils complémentaires (McCandless & O’Laughlin, 2007 ; Toplak, Bucciarelli, Jain & Tannock, 2008). A notre connaissance, les liens entre ces deux types de mesure n’ont pas été examinés chez l’enfant PCU-TP, en dépit de leur potentielle complémentarité et des enjeux cliniques autour des recommandations concernant le suivi neuropsychologique des patients.

Dans ce contexte, notre étude avait pour objectif principal et inédit de confronter deux types de mesure des FE, à savoir des tests basés sur la performance et un questionnaire (BRIEF) évaluant les comportements exécutifs dans deux contextes différents de la vie quotidienne (à la maison et à l’école). Compte tenu des divergences méthodologiques observées dans la littérature et du manque d’outils cliniques disponibles actuellement en France, le second objectif était d’examiner la pertinence clinique de ces outils, en vue d’améliorer les recommandations pratiques concernant le suivi du développement exécutif des enfants PCU-TP.

A partir des données de la littérature, nous faisons l’hypothèse que, par comparaison avec des enfants sains, les enfants PCU-TP présenteront 1) des scores significativement affaiblis aux tâches d’évaluation des FE basées sur la performance, avec au premier plan des difficultés d’inhibition et de mémoire de travail (Christ et al., 2010a) et 2) des difficultés comportementales plus marquées dans la vie quotidienne du point de vue des parents et des enseignants (Diamond et al, 1997 ; Smith et al., 2000), avec une atteinte préférentielle de la métacognition (Anderson et al., 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman et al., 2009, 2015). En outre, nous nous attendons à ce que 3) les résultats obtenus aux tâches basées sur la performance et aux questionnaires de vie quotidienne présentent une convergence limitée, reflet des réalités différentes (Toplak et al., 2013).

## **Méthode**

### ***Participants***

Les critères d'inclusion du groupe clinique impliquaient des enfants et adolescents 1) diagnostiqués à la naissance comme atteints de PCU et traités précocement (PCU-TP), 2) âgés entre 7 et 16 ans 11 mois au moment de l'évaluation, et 3) dont les parents étaient en mesure de comprendre et de lire le français. Les critères d'exclusion du groupe clinique concernaient 1) une hyperphenylalaninémie modérée persistante (taux de Phé avant traitement inférieur à 600  $\mu\text{mol/L}$ ), 2) des troubles neurologiques ou psychiatriques sans rapport avec la PCU, et 3) un refus de participer, 3) une prise de méthylphénidate durant la semaine précédant l'évaluation.

Le groupe témoin impliquait des enfants et adolescents 1) appariés en âge, sexe et niveau d'étude des parents aux enfants du groupe clinique et 2) dont les parents étaient en mesure de comprendre et de lire le français. Les critères d'exclusion du groupe contrôle concernaient 1) des troubles neurologiques ou psychiatriques diagnostiqués ou suspectés et 2) un refus de participer.

Tous les enfants PCU-TP sélectionnés pour cette étude ont été inclus. Le groupe clinique comprenait 31 enfants PCU-TP (13 garçons et 18 filles), 26 diagnostiqués avec une PCU typique (taux de Phé avant traitement  $> 1200 \mu\text{mol/L}$ ) et 5 avec une PCU atypique (taux de Phé avant traitement entre 600 et 1200  $\mu\text{mol/L}$ ). Deux enfants bénéficiaient d'un traitement par Méthylphénidate. Ils ont été évalués au cours d'une période où ils n'avaient pas pris leur traitement pendant au moins une semaine avant l'évaluation. Pour 29 enfants, le niveau d'efficacité intellectuelle était disponible et évalué à partir de l'échelle pour enfants WISC-IV (Wechsler, 2005). Aucun enfant ne présentait les critères psychométriques de déficience intellectuelle (QIT  $< 70$ ). Pour 23 enfants, les taux de Phé prélevés depuis la naissance étaient disponibles. Le groupe d'enfants contrôles était constitué de 31 enfants tout-

venant, issus d'une base d'enfants contrôles (étalonnage en cours dans le cadre du programme FEE, voir Roy et al., 2017) appariés aux enfants du groupe clinique en âge, sexe et niveau d'étude des parents. Le niveau d'étude des parents faisait référence au diplôme le plus élevé obtenu par l'un des deux parents. Les données statistiques relatives aux informations démographiques et médicales des enfants PCU-TP et du groupe contrôle sont synthétisées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Données sociodémographiques et médicales du groupe de patients (n=31) et du groupe contrôle (n=31)**

	Moyenne ou Nombre (ET)	
	Patients	Contrôles
Age (années)	10,6 (3)	10,6 (2,9)
Sexe		
Fille	18	18
Garçon	13	13
NSC (catégories) <sup>a</sup>		
PCU		
Typique	26	
Atypique	5	
Contrôle métabolique ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>b</sup>		
Vie [moy (ET)]	322,2 (83,6)	
Moment [moy (ET)]	420,9 (196,6)	
Traitement		
Sapropterin (BH4)	7	
Méthyphénidate	2	
QIT <sup>c</sup> [moy (ET)]	103 (15,6)	

Notes. ET = Ecart-type; NSC = Niveau scolaire le plus élevé des deux parents (0 : aucun diplôme ; 1 : Certificat d'études primaires ; 2 : Brevet ; 3 : CAP, BEP ou diplôme équivalent ; 4 : BAC ou Brevet professionnel ; 5 : Diplômes équivalents BAC + 2 ; 6 : Diplômes équivalents BAC + 3 ou BAC + 4 ; 7 : Diplômes équivalents BAC + 5 ; 8 : Doctorat) ; PCU = Phénylcétonurie ; Vie = Moyenne des taux de Phé prélevés de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation ; Moment = Moyenne des taux de Phé prélevés pendant les 6 mois précédents l'évaluation) ; QIT = Quotient Intellectuel Total.

<sup>a</sup> n = 28 ; <sup>b</sup> n = 23 ; <sup>c</sup> n = 29

### *Matériel et procédure*

Sur deux demi-journées ou une journée, les enfants PCU-TP ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique incluant une évaluation du fonctionnement exécutif. Un entretien avec l'enfant et ses parents a été conduit pour recueillir les données sociodémographiques et s'assurer des critères d'inclusion.

S'agissant des tâches basées sur la performance, et en considérant les limites méthodologiques des outils actuellement disponibles en France, une série de tests en cours d'étalonnage et adaptés aux enfants français a été utilisée (voir programme FEE, Roy et al., 2017). Certaines épreuves, existantes chez l'enfant ou l'adulte, ont été modifiées pour les ajuster au mieux à la population pédiatrique. Les autres tâches étaient expérimentales. Des épreuves sollicitant des ressources verbales et d'autres des ressources non verbales étaient panachées afin de tenir compte de l'influence de la modalité d'évaluation sur la variance des scores exécutifs. Les différents processus exécutifs habituellement distingués sont considérés en référence au modèle de (Diamond, 2013). Ainsi, les 31 enfants inclus ont bénéficié d'une évaluation du fonctionnement exécutif à partir de douze tests papier-crayon, regroupés selon quatre processus exécutifs à savoir a) la planification (Labyrinthes, Figure de Rey, Scripts), b) l'inhibition (Stroop, Tapping, Barre-Joe), c) la flexibilité (Trail Making Test, New Card Sorting Test, Brixton) et d) la mémoire de travail (Mise à jour visuo-spatiale, Mise à jour auditivo-verbale, Double tâche). Onze de ces tests ont été considérés dans cet article :

Aux Labyrinthes, l'enfant doit résoudre huit labyrinthes, de complexité croissante. Deux scores de temps (temps de latence moyen mis pour commencer les labyrinthes et temps total moyen de réalisation, en secondes) et deux scores d'exactitude (nombre d'erreurs commises où l'enfant franchit une impasse et nombre de labyrinthes réussis) sont calculés.

La copie de la Figure de Rey (1959) est composée de deux parties : la copie spontanée du dessin et la copie avec programme au cours de laquelle l'enfant copie le dessin en suivant

cinq étapes imposées. Des scores de précision (sur 36) sont calculés pour chacune des conditions, ainsi qu'un indice de planification [score copie avec programmation – score copie libre]. Cet indice reflète le bénéfice apporté par le programme (plus le score est élevé, plus l'enfant est aidé par le programme).

Au Stroop, l'enfant doit inhiber la lecture de 100 mots pour dénommer le plus vite possible leur couleur d'encre. A partir de deux planches contrôles (dénomination de couleurs et lecture de mots), des scores d'interférence concernant le temps de réalisation (en secondes) et l'exactitude (nombre d'erreurs non corrigées et corrigées) sont calculés [scores à la planche interférence – scores à la planche dénomination]. Ces indices reflètent le coût engendré par l'interférence (plus les scores sont élevés, moins l'enfant est performant).

Au Tapping, après une partie contrôle dite de « conditionnement simple », des tâches de « Go/No-Go » et de « conditionnement conflictuel – Go/No-Go » sont proposées durant lesquelles l'enfant doit inhiber une réponse motrice contrariée. Un score de temps de réalisation (en secondes) et deux scores d'exactitude (nombre d'erreurs non corrigées et corrigées) sont calculés pour chaque partie.

L'épreuve de Barre-Joe correspond à une tâche de barrage de cibles. Un score de temps de réalisation (en secondes) et deux scores d'exactitude (nombre d'omissions et de fausses alarmes commises) sont calculés.

Le Trail Making Test (TMT) consiste à relier, par alternance, des ronds contenant des lettres, dans l'ordre de l'alphabet, et des ronds dans lesquels figurent des chiffres, dans l'ordre, du plus petit au plus grand. A partir de deux parties contrôles (où l'enfant doit relier des ronds contenant des chiffres, par ordre croissant puis des ronds où figurent des lettres, par ordre alphabétique), des scores de flexibilité concernant le temps de réalisation (en secondes) et le nombre d'erreurs non corrigées sont calculés [scores à la planche flexibilité / (scores aux

deux planches contrôles/2)]. Ces indices reflètent le coût engendré par la mobilisation des capacités de flexibilité (plus le score se rapproche de 1, plus l'enfant est performant).

Le New Card Sorting Test (NCST) consiste en un classement de 48 cartes selon trois critères (forme, couleur, nombre). L'enfant doit adapter et modifier son classement par rapport au critère attendu par l'évaluateur. Un score de temps de réalisation (en secondes) est calculé, ainsi qu'un score d'exactitude (nombre de catégories réalisées) et trois scores d'erreurs (nombre d'abandon de règle prématuré, d'erreurs persévératives, et d'erreurs non persévératives).

Au Brixton, l'enfant doit déduire le déplacement logique d'une grenouille sur un nénuphar en modifiant sa réponse en fonction des nouveaux déplacements. Un score de temps de réalisation (en secondes) et un score de réussite (nombre d'items corrects) sont calculés.

Les deux tâches de mise à jour correspondent à des épreuves de « running span task » où l'enfant doit rappeler les n-derniers items d'une série de lettres (mise à jour auditivo-verbale) et de localisations (mise à jour visuo-spatiale). Des scores de réussite (nombre d'items réussis) sont calculés pour les séries où deux et trois mises à jour en mémoire de travail sont mobilisées.

La double tâche consiste à barrer des cibles tout en réalisant des empans de chiffres pendant 1m30. A partir de deux conditions contrôles (empans de chiffres puis barrage de cible), un score composite  $\mu$  est calculé pour la double tâche (Baddeley et al., 1997) (plus le score est élevé, plus l'enfant est performant en situation d'attention divisée).

L'évaluation des aspects exécutifs dans la vie quotidienne était évaluée par la version française du questionnaire BRIEF (Roy et al., 2013) dans sa forme parents et enseignant. Sur les 31 enfants inclus, 30 parents et 25 enseignants ont répondu au questionnaire. Chaque version de la BRIEF contient 86 items répartis en 8 échelles cliniques et 2 échelles de validité. Ces échelles contribuent au calcul de 2 indices : a) Indice de Régulation Comportementale

(IRC) –Inhibition, Flexibilité, Contrôle émotionnel et b) Indice de Métacognition (IM) – Initiation, Mémoire de Travail, Planification/Organisation, Organisation du matériel, Contrôle ; ainsi qu’au calcul d’un Indice Composite Exécutif Global (CEG) qui prend en compte l’ensemble des échelles cliniques. Les réponses pour chaque item se fait sur une échelle en 3 points (jamais, parfois, souvent) pour déterminer le degré d’atteinte du comportement décrit. Les scores bruts pour chaque échelle sont convertis en T-scores (M=50 ; SD = 10) sur la base de normes françaises. Un T-Score  $\geq 65$  est considéré comme pathologique.

### *Analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été réalisées à l’aide du logiciel Statistica version 10.0. Des tests non paramétriques pour échantillons indépendants de Mann-Whitney (U) ont été réalisés pour comparer le groupe d’enfants PCU-TP et le groupe d’enfants contrôles sur l’ensemble des scores obtenus aux tests (n=31) et à la BRIEF (n=30 pour la version parent et n=25 pour la version enseignant). Les résultats étaient considérés comme significatifs au seuil  $p < .01$  pour limiter les erreurs de mesure de type 1 liées aux comparaisons multiples.

Des corrélations non paramétriques de Spearman ( $r$ ) ont été réalisées afin d’étudier la convergence entre les scores obtenus aux tests et ceux de la BRIEF chez les patients pour lesquels on disposait des deux types de données (n=30 pour les corrélations réalisées avec la version parent de la BRIEF et n=25 pour les corrélations réalisées avec la version enseignant de la BRIEF). Les résultats étaient considérés comme significatifs au seuil de  $p < .01$  pour limiter les erreurs de mesure de type 1 liées aux comparaisons multiples. L’étude des corrélations a également été réalisée, à titre indicatif, chez les enfants contrôles afin de discuter les résultats obtenus chez les patients.

## Résultats

### *Tâches exécutives*

Les résultats obtenus aux différentes tâches exécutives et les comparaisons statistiques réalisées entre patients et contrôles sont présentés dans le tableau 2.

Les patients sont significativement moins performants que les enfants contrôles à la Figure de Rey (score de copie avec programmation uniquement), au Tapping (scores temps à la partie contrôle et aux deux parties de Go/No-Go), au Barre-Joe (fausses alarmes), au TMT (score temps) et au Brixton (score temps). Ils ont tendance, d'un point de vue statistique, à commettre plus d'omissions que les enfants contrôles au Barre-Joe et à être moins performants lorsque trois mises à jour sont requises en mémoire de travail auditivo-verbale. En revanche, aucune différence significative n'est observée aux scores des Labyrinthes, du Stroop, du NCST, de l'épreuve de Mise à jour visuo-spatiale et de la Double-tâche.

**Tableau 2. Résultats obtenus aux tâches exécutives pour les patients et les contrôles (n=31)**

		Patients		Contrôles		Comparaison		
		M	ET	M	ET	U	Z	p
<i>Planification</i>								
Lab.	Temps latence	29,77	26,59	35,52	29,99	406,5	1,03	NS
	Temps total	70,02	28,70	74,18	19,46	416,5	0,89	NS
	NE	14,45	10,52	10,45	8,06	365	1,62	NS
	Nb réussis	7,52	0,72	7,48	0,96	458,5	0,30	NS
Rey	SC	24,74	4,90	27,14	4,35	350	-1,83	NS
	SP	25,79	4,20	28,68	3,87	295	2,60	**
	IP	1,05	2,43	1,53	2,42	446	0,48	NS
<i>Inhibition</i>								
Stroop	Temps total	96,29	47,32	86,00	38,96	432,5	0,67	NS
	EC	3,93	2,99	3,45	3,42	429,5	0,71	NS
	ENC	1,10	1,99	1,06	1,41	471	0,13	NS
Tap A.	Temps total	54	9,27	50,84	16,14	173	4,32	***
	EC	0,19	0,48	0,16	0,45	465,5	0,20	NS
	ENC	0,64	1,35	0,84	1,46	417	0,89	NS
Tap B.	Temps total	55,87	8,34	51,10	15,25	108,5	5,23	***
	EC	0,23	0,42	0,32	0,54	446	0,48	NS
	ENC	0,55	1,28	0,42	0,96	469	0,15	NS
Tap C.	Temps total	69,77	16,19	63,42	13,74	207	3,84	***
	EC	0,39	0,95	0,55	0,81	396,5	1,17	NS
	ENC	1	1,59	0,93	2,42	377,5	1,44	NS
Joe	Temps total	708,20	238,28	657,39	196,60	428	0,53	NS
	OM	12,53	8,61	8,71	7,75	320	2,08	*
	FA	11,30	20,63	3,16	5,65	292	2,49	**
<i>Mémoire de travail</i>								
MAJ vs	X2	10,26	5,91	12,03	4,40	400,5	1,12	NS
	X3	9,48	5,76	11,03	5,68	405	1,06	NS
MAJ av	X2	10,48	8,16	11,16	5,21	396	1,18	NS
	X3	8,13	5,43	10,71	5,42	335,5	2,03	*
DT	Score	0,03	0,01	0,04	0,01	387	0,92	NS
<i>Flexibilité</i>								
TMT	Temps total	1,85	0,58	1,53	0,33	288	2,03	**
	ENC	0,98	0,05	1,00	0,04	359,5	0,91	NS
NCST	Temps total	171,39	79,17	197,52	56,95	434,5	0,64	NS
	Catégories	4,68	2,02	4,74	1,18	418	0,87	NS
	Persévérations	1,55	1,41	3,26	3,27	337,5	2,01	*
	Abandons	0,58	0,89	1,26	1,39	342	1,94	NS
	Autres	3,00	2,27	4,68	3,32	345,5	1,89	NS
Brixton	Temps total	262,19	77,30	208,90	56,16	249,5	3,24	***
	NR	60,35	6,32	59,61	7,22	480	0,00	NS

Notes. M : Moyenne ; ET : Ecart-type ; Lab : Labyrinthes ; Nb laby : Nombre de labyrinthes complétés ; NE : Nombre d'erreurs ; Rey : Figure de Rey ; SC : Score en copie ; SP : Score en programmation ; IP : Indice de Planification ; EC : Erreurs corrigées ; ENC : Erreurs non corrigées ; NR : Score de réussite ; Tap A : conditionnement simple ; Tap B : Go/No-Go ; Tap C : Conditionnement à conflit et Go/no-Go ; Joe : Barre-Joe ; OM : Omissions ; FA : Fausses alarmes ; MAJ vs : Mise à jour visuo-spatiale ; MAJ av : Mise à jour auditivo-verbale ; X2 : Nombre d'items réussis nécessitant 2 mises à jour ; X3 : Nombre d'items réussis nécessitant 3 mises à jour ; DT : Double tâche ; TMT : Trail Making Test ; NCST : New Card Sorting Test ; Catégories : Nombre de catégories réalisées ; Abandons : Nombre d'erreurs d'abandon prématuré de règles ; Autres : Nombre d'erreurs non persévératives.

\* p < .05 ; \*\* p < .01 ; \*\*\* p < .001 ; NS : Non significatif

### ***Questionnaires BRIEF***

Les résultats obtenus à la BRIEF (parents et enseignant) et les comparaisons statistiques réalisées entre patients et contrôles sont présentés dans le tableau 3.

A la version parent de la BRIEF, les scores composites CEG, IRC, et IM sont significativement plus élevés chez les patients que chez les contrôles, ainsi que les scores obtenus aux échelles cliniques Flexibilité, Contrôle émotionnel et Planification/Organisation. Les scores obtenus aux autres échelles ont tendance d'un point de vue statistique à être plus élevés que chez les sujets contrôles, excepté pour l'échelle Contrôle (non significatif).

S'agissant des enseignants, les scores obtenus à l'échelle Planification/Organisation sont significativement plus élevés chez les patients que chez les contrôles. Les scores composites CEG et IM ainsi que celui obtenu à l'échelle Initiation ont tendance, d'un point de vue statistique, à être plus élevés que chez les sujets contrôles. Les scores obtenus à l'indice IRC et aux autres échelles ne sont pas significatifs.

**Tableau 3. Résultats obtenus à la BRIEF par les patients et les contrôles**

	Patients		Contrôles		Comparaison		p
	M	ET	M	ET	U	Z	
<i>Parents (n=30)</i>							
Inhibition	53,20	11,33	46,49	7,02	291	2,50	*
Flexibilité	51,90	9,47	45,46	6,33	278	2,69	**
Ctr. émo.	56,57	14,32	47,16	8,36	278	2,69	**
IRC	55,07	12,58	45,65	6,92	252	3,06	**
Initiation	52,93	11,05	47,30	9,20	397	2,27	*
MdT	55,43	12,05	48,90	9,07	311	2,21	*
Plan/Orga.	54,40	12,15	45,31	8,67	248	3,12	**
Org. mat.	54,13	10,80	46,85	8,45	287	2,56	*
Contrôle	52,63	12,78	46,49	9,14	345	1,72	NS
IM	56,43	15,54	46,20	9,16	271	2,79	**
CEG	55,43	12,91	45,57	8,55	248	3,12	**
<i>Enseignants (n=25)</i>							
Inhibition	52,24	12,81	52,40	13,98	369	0,09	NS
Flexibilité	50,52	13,27	50,26	13,19	316	0,99	NS
Ctr. émo.	54,04	25,73	50,97	13,71	374	-0,00	NS
IRC	52,24	17,33	51,44	15,63	337	0,63	NS
Initiation	52,76	10,84	47,34	9,38	233	2,39	*
MdT	55,52	12,64	49,93	11,36	269	1,78	NS
Plan/Orga.	56,32	13,40	48,09	10,57	204	2,88	**
Org. mat.	53,48	11,97	47,97	9,42	282	1,56	NS
Contrôle	53,28	11,68	48,34	9,83	283	1,54	NS
IM	55,00	11,72	48,11	10,39	226	2,51	*
CEG	54,48	13,59	49,07	12,97	252	2,07	*

Notes. M : Moyenne des T-scores (moyenne = 50; Ecart-Type = 10) ; ET : Ecart-Type ; IRC : Indice de Régulation Comportementale ; IM : Indice de Métacognition ; CEG : Indice Composite Exécutif Global; Ctr. émo. : Contrôle émotionnel ; MdT : Mémoire de Travail ; Plan/Orga. : Planification/Organisation ; Org.mat. : Organisation matérielle.

\* p < .05; \*\* p < .01

### ***Comparaison Tâches exécutives / BRIEF***

L'analyse des corrélations de Spearman réalisées chez les patients entre les données obtenues aux tâches exécutives et la BRIEF est présentée dans le tableau 4.

Dans le sous-groupe de patients pour lequel on disposait à la fois des questionnaires BRIEF et des données du Protocole FEE (n=25 pour les questionnaires enseignant et n=30 pour les questionnaires parents), les corrélations réalisées entre les scores composites CEG, IRC, IM de la BRIEF (parents et enseignant) et les différents scores des tâches basées sur la performance ne sont pas significatives. Certaines corrélations entre les scores obtenus aux

échelles cliniques de la BRIEF et les scores des tâches basées sur la performance apparaissent significatives (voir tableau 4).

Dans le groupe des enfants contrôles (n=31), seule la corrélation entre le score composite CEG (enseignant) de la BRIEF et un score de la tâche de Stroop (temps d'exécution) est significative. Les autres corrélations réalisées entre les scores composites de la BRIEF et les scores aux tâches exécutives ne sont pas significatives.

**Tableau 4. Analyses de corrélations (Spearman) chez les patients entre les données obtenues aux tâches exécutives et à la BRIEF (parents : n=25 ; enseignants : n=30)**

		IRC		IM		CEG		Echelles	
		P	E	P	E	P	E	P	E
<i>Planification</i>									
Lab.	Temps latence	-0,39*	-0,13	-0,07	0,02	-0,20	-0,06		Ctr.émo*
	Temps total	-0,43*	-0,16	-0,25	0,01	-0,33	-0,08		
	NE	0,20	-0,07	0,09	-0,03	0,12	-0,02	Inh.*	
	Nb réussis	0,18	0,07	-0,05	-0,10	0,04	-0,01		Ctr.émo.*
Rey	IP	0,38*	0,05	0,38*	0,23	0,36	0,24		
<i>Inhibition</i>									
Stroop	Temps total	-0,13	-0,20	0,01	0,02	-0,08	-0,09	Fle.*	
	EC	-0,17	-0,34	-0,13	-0,27	-0,16	-0,32		Pla.*
	ENC	-0,27	-0,09	-0,14	-0,08	-0,22	-0,11	Fle.*	
Tap A.	Temps total	0,14	0,22	0,11	0,20	0,13	0,21		Ctr.émo.*
	EC	-0,07	0,15	0,05	0,04	0,04	0,10		
	ENC	0,06	-0,32	0,16	-0,06	0,12	-0,16		
Tap B.	Temps total	0,30	0,12	0,22	0,19	0,26	0,19	Ctr.**	Org.mat.*
	EC	0,16	0,01	0,15	0,32	0,07	0,16		
	ENC	0,20	-0,42*	0,12	-0,08	0,13	-0,20		Inh. ,
Tap C.	Temps total	0,17	0,27	0,16	0,30	0,13	0,31		Ctr.émo.**
	EC	-0,21	0,18	0,03	0,20	-0,05	0,21		
	ENC	0,35	-0,09	0,39*	0,15	0,41*	0,07	Ini.*; Ctr* ;	Ctr.émo.*
Joe	Temps total	-0,43*	-0,09	-0,23	0,09	-0,37	0,02	Fle.**,	
	OM	0,20	0,07	0,16	0,02	0,17	0,07	Ctr.*	
	FA	0,25	0,22	0,35	0,03	0,35	0,14	MdT.*	
<i>Mémoire de travail</i>									
MAJ vs	X2	-0,05	0,05	-0,19	-0,08	-0,14	-0,08		
	X3	0,03	0,09	-0,10	0,04	-0,10	0,02		
MAJ av	X2	0,43*	-0,02	0,12	-0,12	0,22	-0,06	Ctr.émo.**	
	X3	0,25	0,03	-0,01	-0,07	0,08	-0,02		
DT	Score	-0,16	0,02	-0,10	-0,10	-0,09	0,06		
<i>Flexibilité</i>									
TMT	Temps total	0,10	0,21	0,11	0,28	0,09	0,26		
	ENC	0,10	-0,18	-0,08	0,03	-0,09	-0,02		
NCST	Temps total	-0,12	0,12	0,01	0,29	-0,09	0,19		
	Catégories	-0,15	-0,17	-0,08	-0,16	-0,09	-0,21		
	Persévération	0,04	0,26	0,16	0,35	0,10	0,32		Ini.*
	Abandons	-0,06	0,07	-0,08	0,20	-0,10	0,13		
Brixton	Autres	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,03		
	Temps total	-0,04	0,27	0,06	0,26	0,01	0,28		
	NR	0,19	0,01	0,14	0,05	0,19	-0,00		

*Notes.* P : Parents ; E : Enseignants ; M : Moyenne ; ET : Ecart-type ; Lab : Labyrinthes ; Nb laby : Nombre de labyrinthes complétés ; NE : Nombre d'erreurs ; Rey : Figure de Rey ; SC : Score en copie ; SP : Score en programmation ; IP : Indice de Planification ; EC : Erreurs corrigées ; ENC : Erreurs non corrigées ; NR : Score de réussite ; Tap A : conditionnement simple ; Tap B : Go/No-Go ; Tap C : Conditionnement à conflit et Go/no-Go ; Joe : Barre-Joe ; OM : Omissions ; FA : Fausses alarmes ; MAJ vs : Mise à jour visuo-spatiale ; MAJ av : Mise à jour auditivo-verbale ; X2 : Nombre d'items réussis nécessitant 2 mises à jour ; X3 : Nombre d'items réussis nécessitant 3 mises à jour ; DT : Double tâche ; TMT : Trail Making Test ; NCST : New Card Sorting Test ; Catégories : Nombre de catégories réalisées ; Abandons : Nombre d'erreurs d'abandon prématuré de règles ; Autres : Nombre d'erreurs non persévératives ; IRC : Indice de Régulation Comportementale ; IM : Indice de Métacognition ; CEG : Indice Composite Exécutif Global ; Ctr. : Contrôle ; Ini. : Initiation ; Ctr. émo. : Contrôle émotionnel ; MdT : Mémoire de Travail ; Pla. : Planification/Orga. ; Fle : Flexibilité ; Org.mat. : Organisation matérielle ; Inh. : Inhibition.

\* p < .05 ; \*\* p < .01

## **Discussion**

L'objectif principal de cette étude était de confronter deux types de mesure des FE, à savoir des tests basés sur la performance et un questionnaire (BRIEF) évaluant les comportements exécutifs dans deux contextes différents de la vie quotidienne (à la maison et à l'école). Le second objectif était d'examiner la pertinence clinique de ces outils, en vue d'améliorer les recommandations pratiques concernant le suivi du développement exécutif des enfants PCU-TP.

Notre première hypothèse postulait que les enfants porteurs d'une PCU-TP présentaient des troubles aux tests exécutifs, avec au premier plan une atteinte des capacités d'inhibition et de mémoire de travail (Christ et al., 2010a).

Le fait que les enfants PCU-TP commettent plus de fausses alarmes que les contrôles au Barre-Joe suggère des difficultés d'inhibition, étayant notre hypothèse. En revanche, aucun déficit n'apparaît au Stroop. Par ailleurs le ralentissement constaté au Tapping, y compris à la partie contrôle qui ne mobilise pas les capacités d'inhibition peut difficilement s'interpréter en termes d'atteinte exécutive. Comme le suggèrent Huijbregts, De Sonnevile, van Spronsen, Licht & Sergeant (2002c), il est possible que les différences de résultats observés entre les trois tâches d'inhibition résultent d'une altération de certains processus inhibiteurs en particulier alors que d'autres seraient préservés. Contrairement à notre hypothèse, des difficultés de flexibilité sont également objectivées. Aucune difficulté n'est observée au classement de cartes du NCST. En revanche, un ralentissement est constaté au TMT et au Brixton. Ce ralentissement pourrait s'interpréter en regard de l'hypothèse d'un ralentissement global de la vitesse de traitement (Feldmann, Denecke, Pietsch, Grenzbach & Weglage, 2002). Néanmoins, le ralentissement n'est pas observé à toutes les tâches du protocole et le score de temps considéré au TMT prend en considération le temps d'exécution des parties

contrôles dans lesquelles les capacités de flexibilité ne sont pas mobilisées. Ainsi, comme envisagé dans le modèle d'Anderson (2002), le ralentissement constaté à ces tâches pourrait s'interpréter en regard du coût engendré par la mobilisation des capacités exécutives.

En contraste, les capacités de planification et de mémoire de travail apparaissent préservées. Bien que cela soit débattu dans la littérature (Anderson et al., 2004, 2007), la majorité des études interprètent les difficultés observées à la Figure de Rey comme un déficit de planification (Antshel & Waisbren, 2003 ; Gassió et al., 2005 ; Leuzzi et al., 2004). A notre connaissance, notre étude est la première à utiliser une méthode par « soustraction de processus » (Rabbitt, 1997) consistant à proposer à la fois une copie spontanée du dessin et une copie par étapes successives à des enfants PCU-TP, afin de distinguer un échec lié à un défaut de planification de celui lié à un trouble non exécutif (visuo-spatial par exemple). Les résultats de notre étude ont montré que les enfants PCU-TP étaient aussi performants que les enfants contrôles à la copie spontanée du dessin. En revanche, ils se sont montrés moins performants à la copie du dessin avec programme et aucune différence significative n'est observée à l'Indice de Planification. Ce profil de performances suggère que l'aide à la planification n'améliore pas les performances des enfants PCU-TP. S'agissant de la mémoire de travail, contrairement aux données de la littérature (Christ, Moffitt & Peck, 2010b ; Diamond et al., 1997 ; Huijbregts et al., 2002c ; Janos, Grange, Steiner & White, 2012 ; White, Nortz, Mandernach, Huntington & Steiner, 2002), aucune difficulté significative n'est objectivée aux différentes tâches utilisées. Les enfants de notre échantillon ont eu tendance à être moins performants dans la condition la plus complexe de la tâche de mise à jour auditivo-verbale, où trois mises à jour sont requises. Ainsi, ces résultats ne permettent pas de conclure à une atteinte prépondérante des capacités de mémoire de travail dans notre échantillon.

Notre deuxième hypothèse postulait que les enfants PCU-TP présentaient des difficultés comportementales plus marquées dans la vie quotidienne (Diamond et al., 1997 ; Smith et al., 2000), avec une atteinte préférentielle de la métacognition (Anderson et al., 2002 ; Antshel & Waisbren, 2003 ; Sharman et al., 2009, 2015).

Les résultats montrent qu'il existe pour les parents des difficultés exécutives significatives concernant l'ensemble des aspects exécutifs dans la vie quotidienne (scores CEG, IM, IRC). Pour les enseignants, les difficultés de planification sont significatives et les scores CEG et IM ont tendance, d'un point de vue statistique, à être plus élevés chez les enfants PCU-TP que chez les contrôles. Ces résultats montrent la présence de difficultés exécutives dans plusieurs contextes de la vie quotidienne. Contrairement aux données observées aux tâches, les parents rapportent des difficultés exécutives significatives touchant l'ensemble du fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne des enfants PCU-TP. En ce sens, les perturbations semblent plus marquées dans la vie quotidienne que celles observées à partir des tests basés sur la performance, du moins pour les parents, ce qui étaye notre hypothèse.

Les résultats montrent que les difficultés métacognitives (score IM) des enfants PCU-TP sont significatives pour les parents et présentent une tendance à la significativité pour les enseignants, ce qui confirme notre hypothèse d'une atteinte préférentielle des aspects métacognitifs. En revanche, et à la différence de l'avis des enseignants, les parents décrivent des difficultés exécutives globales (score CEG), lesquelles concernent également la régulation comportementale (score IRC). Il est fait état, en particulier, de difficultés de flexibilité, comme dans la précédente étude d'Anderson et al. (2002). Les parents rapportent également des difficultés significatives de contrôle émotionnel, comme dans l'échantillon clinique d'enfants PCU-TP du manuel de la BRIEF (Gioia et al., 2000). Nous pouvons faire l'hypothèse que les anomalies de régulation comportementale observées à la maison sont le

reflet des enjeux psychoaffectifs et relationnels entre parents et enfant. Elles seraient inhérentes aux contraintes de la maladie, notamment vis-à-vis du contrôle de l'alimentation (Hendrikx, van der Schot, Slijper, Huisman & Kalverboer, 1994). En classe, les enjeux psychologiques autour des contraintes et restrictions alimentaires sont potentiellement moindres, atténuant les problèmes comportementaux.

Notre dernière hypothèse postulait que les résultats obtenus aux tâches exécutives et au questionnaire écologique présentaient une convergence limitée (Toplak et al., 2013).

Les résultats objectivent des difficultés exécutives à partir des deux types de mesure. En revanche, d'un point de vue qualitatif, les difficultés d'inhibition suggérées aux tests ne ressortent pas significativement aux échelles Inhibition et Contrôle de la BRIEF, que ce soit pour les parents ou l'enseignant. A l'inverse, les difficultés de planification rapportées par les parents et les enseignants à la BRIEF ne sont pas objectivées aux tâches. Seules les difficultés de flexibilité, décrites par les parents à la BRIEF, sont convergentes avec les perturbations objectivées aux tâches. Par ailleurs, comme dans le groupe d'enfants contrôles, les analyses de corrélations réalisées entre les scores à la BRIEF et les différents scores obtenus aux tâches chez les enfants PCU-TP ne montrent pas de lien statistiquement significatif, ce qui conduit à valider notre hypothèse.

A l'instar des divergences observées entre parents et enseignant à la BRIEF, il est possible que les tâches exécutives de laboratoire constituent des indicateurs plus « fiables » des FE, étayées par des scores de réussite, d'erreurs ou de temps permettant de situer les performances de l'enfant à une norme. Mais il est également possible d'avancer que les tâches de laboratoire offrent un cadre d'examen plus structuré et artificiel, limitant leur aptitude à représenter la mobilisation « réelle » des capacités exécutives, questionnant leur sensibilité clinique. Les résultats de notre travail suggèrent que les difficultés objectivées aux tests sont

« subtiles », potentiellement majorées dans la vie quotidienne par la sollicitation de plusieurs processus exécutifs simultanément (Diamond et al., 1997 ; Smith et al., 2000), mais également par l'implication d'autres dimensions, environnementales, cognitives, psychologiques, et sociales.

Sur la base d'une série de tests basés sur la performance et d'un questionnaire de vie quotidienne, l'ensemble des résultats confirme l'hypothèse d'une perturbation exécutive chez les enfants atteints de phénylcétonurie, en dépit d'un dépistage néonatal, d'une prise en charge précoce et continue. Les difficultés exécutives sont objectivées à partir des deux types de mesure des FE, mais semblent refléter des réalités différentes (Anderson et al., 2002). Ces résultats sont à étayer par des études complémentaires qui devront tenir compte des limites de notre étude et des perspectives qui en découlent. A l'échelle du groupe, certains processus exécutifs (inhibition et flexibilité) paraissent plus vulnérables que d'autres (mémoire de travail et planification). Une interprétation plus nuancée méritera d'être investiguée par des études de profils pour entériner l'idée d'une possible dissociation des processus exécutifs perturbés dans la PCU, cette fois à l'échelle individuelle. Par ailleurs, nos résultats ne permettent pas de confirmer les données de la littérature quant à une atteinte préférentielle des capacités d'inhibition et de mémoire de travail (Christ et al., 2010a). Ces divergences soulèvent la question de la méthodologie utilisée. En particulier, il sera nécessaire d'éprouver la validité et la sensibilité des tâches utilisées sur un échantillon plus important d'enfants PCU-TP. Notre protocole étant expérimental, des études normatives et auprès d'autres populations cliniques sont également à prévoir. Cela nous permettrait d'affiner le phénotype exécutif des enfants PCU-TP et de définir ses particularités en regard d'autres pathologies neurodéveloppementales. Par exemple, le dysfonctionnement exécutif constitue un axe de lecture commun entre PCU et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA/H),

dont le recouvrement au moins partiel des symptômes est probable compte tenu de l'implication du système dopaminergique dans ces deux pathologies. S'agissant des difficultés exécutives identifiées à la BRIEF, les enfants PCU-TP semblent se situer à un niveau intermédiaire, entre les contrôles sains et les patients atteints de TDAH (Jarratt, Riccio & Siekierski, 2005), qui présentent des troubles exécutifs globaux et quantitativement plus sévères. Dans ce contexte, il nous paraît prématuré d'assimiler, comme l'ont proposé plusieurs auteurs (Antshel, 2010 ; Stevenson & McNaughton, 2013), le profil exécutif des enfants PCU avec celui observé dans le TDA/H. Pour autant, et en s'appuyant sur les marqueurs étiologiques qui leur sont propres, il reste à mieux comprendre la nature exacte de ce recouvrement afin d'envisager des perspectives de prise en charge au plus près de leurs conséquences spécifiques.

Si les questionnaires exécutifs ont permis d'appréhender les difficultés exécutives au quotidien, ils reflètent aussi probablement d'autres aspects environnementaux et psychologiques susceptibles d'avoir des conséquences sur la perception qu'a l'entourage de l'enfant, en termes d'autonomie laissée à l'enfant, de stratégies défensives ou de coping. Ces dimensions peuvent avoir majoré l'appréciation, par les proches, des difficultés exécutives dans la vie quotidienne en regard des résultats objectivés aux tests, surtout à la maison. Le retentissement de l'état psychoaffectif de l'enfant mériterait une appréciation plus approfondie afin de tenir compte de ses répercussions sur le fonctionnement exécutif. Ainsi, à l'instar du manque de convergence observée entre ces deux types de mesure exécutive dans d'autres contextes cliniques (voir par exemple MacAllister et al., 2011 dans l'épilepsie ; Vriezen & Pigott, 2002 dans le traumatisme crânien) et du manque de convergence observé entre parents et enseignants, il semble pertinent que les recommandations concernant le suivi neuropsychologique des patients PCU préconisent d'appréhender le fonctionnement exécutif

par des outils variés et complémentaires et non uniquement à partir de questionnaires de vie quotidienne.

En dépit d'une évaluation exhaustive du versant cognitif des FE (versant « cool », Zelazo & Müller, 2002), notre protocole d'étude ne permet pas d'appréhender les éventuelles perturbations exécutives impliquant une composante affective, émotionnelle et/ou motivationnelle (versant « hot », Zelazo & Müller, 2002). Bien que potentiellement liées aux conséquences psychologiques et psychoaffectives de la maladie (Hendrikx et al., 1994), les difficultés de contrôle émotionnel rapportées par les parents pourraient également suggérer la possibilité d'une atteinte du versant affectif des FE, telle qu'envisagée dans le modèle de Diamond (2013). Une étude a d'ailleurs conclu à une atteinte des capacités de théorie de l'esprit chez les adolescents PCU-TP (Jahja et al., 2016). Il apparaît donc important d'explorer la cognition sociale et de déterminer le rôle des FE dans le développement socio-cognitif de l'enfant PCU-TP.

L'exploration des compétences en situation de vie quotidienne pourrait s'appuyer sur d'autres outils, proposés en complément de tâches basées sur la performance, et des questionnaires plaçant l'enfant dans une situation plus « ouverte » et proche de sa réalité. Il pourrait s'agir par exemple d'organiser une promenade dans un zoo tout en respectant un certain nombre de contraintes (Emslie, Wilson, Burden, Nimmo-Smith & Wilson, 2003) ou encore de tâches d'observation directe en situation comme par exemple de préparer un gâteau en proposant une analyse qualitative des diverses actions attendues et des comportements inappropriés (Chevignard, Catroppa, Galvin & Anderson, 2010).

Enfin, la question de l'origine des difficultés exécutives mises en évidence n'a pas été abordée. La littérature s'accorde sur le fait que les performances exécutives des enfants phénylcétonuriques dépendent au premier plan de la qualité de leur contrôle métabolique. Cependant, les indicateurs métaboliques considérés et les corrélations observées avec les

tâches exécutives sont inconstants d'une étude à une autre (voir Christ et al., 2010a). La mise en évidence de ces liens est en revanche systématique lorsque les enfants présentant des concentrations élevées en Phé sont comparés à des enfants présentant de faibles concentrations en Phé. Ainsi, seules les plus fortes concentrations en Phé sont associées à des déficits exécutifs (Burgard, Rey, Rupp, Abadie & Rey, 1997 ; De Sonnevile, Schmidt, Michel & Batzler, 1990 ; Diamond et al., 1997 ; Huijbregts et al., 2002a, 2002b, 2002c ; Jahja, Huijbregts, De Sonnevile, van Der Meere & van Spronsen, 2014 ; Leuzzi et al., 2004). Pour effectuer de telles analyses statistiques, des échantillons importants de patients sont nécessaires, ce qui constitue une difficulté supplémentaire dans le cadre des études réalisées sur des pathologies rares. Le caractère développemental et la question de la durabilité des troubles restent à investiguer, idéalement par des études longitudinales. Il serait en particulier intéressant de réévaluer le fonctionnement exécutif des plus jeunes enfants au moment de l'adolescence, lorsque les attentes concernant l'autonomie et les capacités d'ajustement social sont plus exigeantes.

## **Conclusion**

Les résultats de notre étude étayent l'hypothèse dysexécutive chez l'enfant PCU-TP. Les enfants de notre échantillon présentent des difficultés exécutives subtiles, mais significatives aux tâches basées sur la performance. En regard, les difficultés exécutives décrites dans la vie quotidienne semblent majorées, surtout à la maison. Cette exacerbation des difficultés rapportées par l'entourage est potentiellement en lien avec l'implication de plusieurs processus exécutifs simultanément dans les situations de vie quotidienne, mais également l'implication d'autres dimensions, environnementales, cognitives, psychologiques, et sociales. Ces résultats fournissent des précisions relatives aux recommandations actuellement en vigueur au sujet de l'évaluation du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP. Tout d'abord, le manque de convergence observé entre ces deux types de mesure montre l'intérêt de disposer d'outils variés et complémentaires dans l'évaluation proposée. Les résultats observés aux tâches de laboratoire laissent apparaître des dissociations selon le processus exécutif testé, justifiant la pertinence d'une évaluation plurielle et exhaustive des différentes composantes du fonctionnement exécutif. Enfin, les différences observées d'un score à l'autre montrent qu'il ne faut pas se limiter à un score unique composite par tâche afin de mieux appréhender la nature des processus en jeu. Reste le problème majeur des outils actuellement disponibles en France et leurs validations psychométriques. Le fait que notre protocole soit expérimental soulève la question de la fiabilité des tâches utilisées. Dans ce contexte, il sera nécessaire d'éprouver la validité et la sensibilité de ce protocole à partir d'études normatives et d'études auprès d'autres populations cliniques.

## Références

- Acosta, P. B., & Matalon, K. M. (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 119-74.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 645-668.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Warwick, L., Casanelia, S., ... & Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 230-238.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Antshel, K. M. (2010). ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S52-S58.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003). Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. (2016). Bilan d'activité 2016. Repéré à [http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan\\_activite\\_2016.pdf](http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2016.pdf)
- Baddeley, A., Della Sala, S., Gray, C., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Testing central executive functioning with a paper-and-pencil test. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology and models in the study of frontal and executive functions* (pp. 61-80). Chichester : L. Erlbaum.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Brumm, V. L., & Grant, M. L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 18-21.
- Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V., & Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, 41(3), 368-374.

- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, *112*(2), 87-122.
- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *34*(6), 392-398.
- Chevignard, M. P., Catroppa, C., Galvin, J., & Anderson, V. (2010). Development and evaluation of an ecological task to assess executive functioning post childhood TBI: the children's cooking task. *Brain Impairment*, *11*(2), 125-143.
- Chevignard, M., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review. *Brain Injury*, *26*(9), 1033-1057.
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010a). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 22-32.
- Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010b). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 33-40.
- de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D. J., de Valk, H. W., Paans, A. M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *8*(1), 133-141.
- Denckla, M. B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: Application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology*, *12*(1), 5-15.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology*, *33*(4), 474-504.
- De Sonnevile, L. M. J., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics*, *149*(1), 39-44.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.

- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(4), 1-206.
- Dyer, C. A. (1999). Pathophysiology of phenylketonuria. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(2), 104-112.
- Emslie, H., Wilson, C., Burden, V., Nimmo-Smith, I., & Wilson, B. (2003). *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C)*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Erlandsen, H., & Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 24(2), 213-230.
- Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research*, 51(6), 761-765.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 443-448.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). *The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Lutz : Psychological Assessment Resources.
- Hendrikx, M. M., van der Schot, L. W., Slijper, F. M., Huisman, J., & Kalverboer, A. F. (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *European Journal of Pediatrics*, 153(11), 832-835.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002a). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., Sergeant, J. A., & van Spronsen, F. J. (2002b). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22(2), 481-499.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*, 17(3), 369-379.

- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002c). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(6), 697-712.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Der Meere, J. J., & van Spronsen, F. J. (2014). Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, *164*(4), 895-899.
- Jahja, R., van Spronsen, F. J., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & Huijbregts, S. C. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *39*(3), 355-362.
- Janos, A. L., Grange, D. K., Steiner, R. D., & White, D. A. (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, *26*(6), 735-743.
- Jarratt, K. P., Riccio, C. A., & Siekierski, B. M. (2005). Assessment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using the BASC and BRIEF. *Applied Neuropsychology*, *12*(2), 83-93.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213-233.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59-80.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 115-125.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, *7*(3), 377-395.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.
- MacAllister, W. S., Bender, H. A., Whitman, L., Welsh, A., Keller, S., Granader, Y., & Sherman, E. M. (2012). Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: the Tower of London and BRIEF. *Child Neuropsychology*, *18*(4), 404-415.
- McCandless, S., & O'Laughlin, L. (2007). The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *10*(4), 381-389.

- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine, 13*(8), 697-707.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100.
- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review, 17*(2), 91-101.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe*. Paris : ECPA.
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive functions. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Hove: Psychology Press.
- Roy, A. (2015a). Les fonctions exécutives chez l'enfant: des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Développements, 7*(18-19), 13-40.
- Roy, A. (2015b). Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant: état des lieux et éléments de prospective. *Revue de Neuropsychologie, 7*(4), 245-256.
- Roy, A., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2013). *BRIEF –inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, adaptation française*. Paris : Hogrefe France Editions.
- Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J. L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de Neuropsychologie, 4*(4), 287-297.
- Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2017). Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE, 146*(29), 27-37.
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In C. R. Scriver, A. L. Baudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1667-1724). New York : McGraw Hill.
- Seron, X., van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. *Neuropsychologie des lobes frontaux, 33-88*.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009). Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics, 75*(2), 169-174.

- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2015). Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Molecular Genetics and Metabolism reports*, 4, 87-88.
- Smith, M. L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W. B., Feigenbaum, A., & Clarke, J. T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation*, 105(2), 69-80.
- Stevenson, M., & McNaughton, N. (2013). A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?. *Brain Research Bulletin*, 99, 63-83.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2008). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, 15(1), 53-72.
- Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 131-143.
- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & MacDonald, A (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743-756.
- Vriezen, E. R., & Pigott, S. E. (2002). The relationship between parental report on the BRIEF and performance-based measures of executive function in children with moderate to severe traumatic brain injury. *Child Neuropsychology*, 8(4), 296-303.
- Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence pour enfants, Quatrième Edition : WISC-IV*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development*, 61(6), 1697-1713.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2002). Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 1-11.
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Gaswami (Ed.), *Handbook of childhood cognitive development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

## DISCUSSION

---

Ce travail de thèse avait pour ambition de proposer de nouvelles perspectives d'analyse de l'hypothèse dysexécutive dans la PCU, ainsi que des recommandations quant à aux modalités pratiques d'évaluation et de suivi du développement exécutif chez l'enfant phénylcétonurique. A partir d'une revue de la littérature, l'hypothèse d'une perturbation du fonctionnement exécutif chez 31 enfants PCU-TP a été abordée, sur la base d'un protocole théoriquement guidé par les modèles intégratifs développementaux des FE qui tient compte des considérations méthodologiques actuelles d'étude des FE chez l'enfant. En référence au modèle de Diamond (2013), une série de tests basés sur la performance a été administrée (issus du Programme FEE). Cette évaluation a été couplée à la passation d'un questionnaire (BRIEF) pour apprécier les comportements exécutifs des enfants dans la vie quotidienne. Les performances du groupe d'enfants PCU-TP ont été comparées à celles d'enfants contrôles appariés en âge, sexe et niveau d'études des parents. L'objectif sous-jacent à ce travail était de proposer des recommandations pratiques concernant le suivi neuropsychologique des enfants phénylcétonuriques, puis de les discuter en regard des recommandations internationales actuellement en vigueur afin d'actualiser le PNDS français actuellement en cours de révision.

## **L'hypothèse dysexécutive dans la PCU : une confirmation et des précisions**

*Les résultats de notre travail (articles 3 et 4) confirment la présence d'un dysfonctionnement exécutif chez les enfants phénylcétonuriques, en dépit d'un dépistage néonatal, d'une prise en charge précoce et continue (hypothèse issue des articles 1 et 2).*

Sur la base d'une analyse empirique des travaux réalisés dans la littérature, la dernière revue de littérature publiée suggérait une atteinte prépondérante des capacités d'inhibition et de mémoire de travail, et des résultats plus variables concernant les capacités de flexibilité et de planification (Christ et al., 2010). En contraste (voir article 2), l'analyse systématique et théoriquement guidée des études utilisant des tâches dites de « laboratoire » (représentant 90% des études réalisées sur les FE dans la PCU) a permis d'avancer l'hypothèse d'une atteinte prépondérante des capacités de flexibilité (70% concluaient à un déficit), suivi des capacités d'inhibition (61% des études concluaient à un déficit), de mémoire de travail (50% concluaient à un déficit) puis de planification (44% concluaient à un déficit). Contrairement aux précédentes études réalisées (64% d'entre elles ont construit leur protocole à partir d'une seule tâche exécutive), notre travail a permis une évaluation exhaustive du versant cognitif des FE (versant « cool », Zelazo & Müller, 2002). Le fait que les quatre processus exécutifs (inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail) aient été abordés simultanément et à partir de plusieurs tâches a permis d'affiner un profil à l'échelle du groupe. Ainsi, au sein de notre échantillon, certains processus exécutifs (inhibition et flexibilité) paraissent plus vulnérables que d'autres (mémoire de travail et planification), confirmant les données issues de notre analyse de la littérature. La manière dont les différents processus exécutifs peuvent être sélectivement perturbés chez l'enfant PCU-TP méritera d'être investiguée par des études de profils individuels. En ce qui concerne les tâches du Programme FEE, des études normatives sont en cours, permettant, à terme, de telles analyses. Sur le plan clinique, la

recherche de différents types de profils dysexécutifs est importante pour l'analyse diagnostique et la prise en charge des troubles. Sur le plan théorique, cette méthode constitue une approche complémentaire pour entériner l'idée d'un fractionnement des FE.

S'agissant de la fiabilité des résultats obtenus, les données avancées dans l'article 2 suggèrent que notre échantillon de 31 enfants PCU-TP limite les erreurs imputables aux différences de traitement statistique inhérentes à la taille de l'échantillon (en termes d'analyses possibles et d'effet statistique/significativité). Pour rappel, 90% des études réalisées sur un échantillon supérieur à 30 patients concluaient à un déficit exécutif contre 76% pour les études dont l'échantillon était inférieur à 30 patients. Par ailleurs, L'influence du contexte sociodémographique et de la culture au sens large constitue un autre facteur susceptible de caractériser le développement des processus exécutif chez l'enfant. Bien que controversé (Ardila, Rosselli, Matute & Guajardo, 2005), certaines données suggèrent que le développement cérébral est influencé par le genre et le niveau d'éducation parentale (Belfi, Conrad, Dawson & Nopoulos, 2014 ; Lawson, Duda, Avants, Wu & Farah, 2013). Le développement exécutif serait également tributaire de la culture dans laquelle l'enfant grandit (pour une revue, voir Er Rafiqi, Roukoz, Le Gall & Roy, 2017). Ainsi, contrairement à 60% des études réalisées jusqu'à présent, notre échantillon clinique a été comparé à un groupe d'enfants contrôles français, appariés en sexe et niveau d'études des parents afin de mieux contrôler les possibles erreurs d'interprétation potentiellement liées à l'effet de l'environnement. Enfin, le fait que chaque processus ait été appréhendé par plusieurs tâches, certaines sollicitant des ressources verbales et d'autres des ressources non verbales, limite les erreurs potentielles de mesure en regard de la sensibilité des tâches utilisées et de l'influence de la modalité d'évaluation sur la variance des scores exécutifs observés. En revanche, les tâches utilisées dans notre protocole étant expérimentales, il sera nécessaire d'éprouver leur validité et leur sensibilité sur un échantillon plus important d'enfants PCU-TP.

En dépit d'une évaluation exhaustive du versant cognitif des FE réalisée dans l'article 4 (versant « cool », Zelazo & Müller, 2002), notre protocole ne permet pas d'appréhender les éventuelles perturbations exécutives impliquant une composante affective, émotionnelle et/ou motivationnelle (versant « hot », Zelazo & Müller, 2002). Selon les modèles de Dennis (2006) et Diamond (2013), le développement exécutif est supposé se situer aux interfaces du développement sociocognitif. Des liens étroits sont envisagés avec la cognition sociale, et notamment les capacités de théorie de l'esprit. Quelques arguments incitent à penser que les capacités exécutives prédisent le développement ultérieur de la théorie de l'esprit, et non l'inverse (Devine & Hughes, 2014 ; Hughes, 1998). Une atteinte des capacités de théorie de l'esprit a été mise en évidence chez les adolescents PCU-TP (une seule étude réalisée : Jahja et al., 2016). Il apparaît donc important d'explorer la cognition sociale et de déterminer le rôle des FE dans le développement sociocognitif de l'enfant PCU-TP. Reste le problème du manque d'épreuves spécifiques évaluant ces aspects disponibles en langue française.

S'agissant des aspects « écologiques » des FE (représentant 10% des études recensées), notre étude est la quatrième (sur cinq) à confirmer la présence de difficultés exécutives dans la vie quotidienne des enfants phénylcétonuriques (voir articles 3 et 4). Ces travaux ont tous utilisé des questionnaires de vie quotidienne, exclusivement la BRIEF et uniquement dans sa version parentale. A partir du même outil, les résultats de notre étude confirment l'hypothèse d'une atteinte préférentielle des aspects métacognitifs (reflétant la capacité à gérer de manière autonome des tâches et à contrôler sa performance dans la vie quotidienne) en regard de la régulation du comportement (représentant l'aptitude à moduler ses émotions et son comportement), y compris à l'école.

Si les résultats ont permis de confirmer la présence de difficultés exécutives au quotidien, la comparaison inédite entre l'avis des parents et des enseignants a permis de

mettre en exergue des divergences d'appréciation selon le contexte (voir article 3). Sans être plus importantes (pas de différence significative entre les scores obtenus aux questionnaires parents et enseignants), les difficultés à la maison sont plus globales que les difficultés en classe. Ainsi, en plus de difficultés métacognitives, les plaintes parentales portent également sur des problèmes de régulation comportementale (contrôle émotionnel et flexibilité). La qualité des relations sociales et psychoaffectives qu'entretient l'enfant avec son entourage, l'état psychologique, ou encore le degré d'autonomie laissé à l'enfant sont autant de dimensions environnementales, psychologiques et sociales pouvant jouer un rôle dans l'émergence des comportements exécutifs au quotidien et les divergences d'appréciation observées selon le contexte. Chez les parents, l'annonce de la maladie reste gravée comme une mauvaise nouvelle venant signer radicalement un changement, une(des) perte(s) réelle(s) ou symbolique(s) au niveau organique, cognitif, familial et social. Face à la violence de l'inattendu, à la chronicité de la maladie et aux contraintes qui lui sont liées, l'enfant et ses parents vont s'adapter à la situation en développant des stratégies défensives ou de coping, qui ont des conséquences sur les relations parents-enfants et la perception que peuvent avoir les parents vis-à-vis de leur enfant (dénier de la réalité, surprotection, attitudes éducatives, etc.). Dans le cas particulier de la PCU, dès la naissance de leur enfant, les parents vivent avec la culpabilité et la crainte de le voir développer des difficultés cognitives et scolaires, « handicaps maîtrisables » par un contrôle de l'alimentation de l'enfant. Ainsi, nous pouvons supposer que les capacités de régulation comportementale face aux restrictions alimentaires sont probablement peu sollicitées en classe et exacerbées à la maison.

Dans le même ordre d'idées, une appréciation plus approfondie de l'état psychologique des enfants et du vécu de la maladie aurait été souhaitable, afin de tenir compte de leurs répercussions sur le fonctionnement exécutif. Bien que controversé (Jahja et al., 2013 ; Sharman, Sullivan, Young & McGill, 2012 ; Weglage, Flinders, Ullrich, Rupp & Schmidt,

1996), des difficultés psychologiques et comportementales chez les enfants et adolescents phénylcétonuriques ont fréquemment été rapportées (Burgard, Armbruster, Schmidt & Rupp, 1994 ; Cappelletti et al., 2013 ; Hendriks, van der Schot, Slijper, Huisman & Kalverboer, 1994 ; Jusiene & Kucinkas, 2004 ; Smith Beasley, Wolff & Ades, 1988 ; Weglage et al., 2000 ; Wu, Sheng, Shao & Zhao, 2011). Des symptômes « internes » tels que des difficultés sociales, des troubles anxieux/dépressifs et de l'estime de soi sont principalement décrits en regard d'enfants contrôles. Un meilleur contrôle métabolique préviendrait l'apparition de ces troubles (Jahja et al., 2013 ; Sharman et al., 2012 ; Smith et al., 1988 ; Wu et al., 2011), mais la chronicité de la maladie expliquerait davantage l'apparition de ces symptômes (Burgard et al. 1994 ; Hendriks et al., 1994 ; Jusiene & Kucinkas, 2004 ; Weglage et al., 2000). Pour rappel, les enfants de notre échantillon présentent un meilleur contrôle métabolique que ceux des précédentes études réalisées avec la BRIEF (Antshel & Waisbren, 2003a ; Anderson et al., 2002 ; Sharman et al., 2009a, 2015). De surcroît, les indicateurs métaboliques mesurés et les scores obtenus à la BRIEF ne sont pas corrélés significativement. Enfin, sur la base d'une appréciation clinique, les enfants PCU-TP de notre échantillon n'ont pas manifesté de symptômes anxio-dépressifs significatifs ou de problème de régulation comportementale en situation duelle durant l'entretien et la passation du protocole. L'ensemble de ces éléments suggère que les difficultés de régulation comportementale surviennent en fonction du contexte et reflètent probablement l'expression de variables environnementales ou psychologiques liées au vécu et à la chronicité de la maladie, ainsi qu'aux enjeux relationnels parents/enfant, notamment en regard des contraintes alimentaires. Une évaluation des aspects psychologiques, comportementaux et sociaux des enfants à l'aide d'auto- et d'hétéro-questionnaires constituerait dans ce cadre une approche complémentaire essentielle pour affiner cette analyse. Une étude comparative avec un groupe d'enfants présentant une autre maladie chronique (par exemple le diabète : Hendriks et al., 1994 ; Weglage et al., 2000)

pourrait également déterminer l'impact de la chronicité de la maladie sur les comportements exécutifs au quotidien.

Afin de compléter l'estimation et la compréhension des difficultés exécutives rencontrées dans la vie quotidienne, d'autres mesures « écologiques » pourraient être proposées en complément de la BRIEF, fondées sur des « mises en situations » plaçant l'enfant dans une situation proche de sa réalité. Il pourrait s'agir par exemple d'organiser une promenade dans un zoo tout en respectant un certain nombre de contraintes (Emslie, Wilson, Burden, Nimmo-Smith & Wilson, 2003) ou encore de tâches d'observation directe en situation comme par exemple de préparer un gâteau en proposant une analyse qualitative des diverses actions attendues et des comportements inappropriés (Chevignard, Catroppa, Galvin & Anderson, 2010).

Une analyse différentielle de la nature et de la sévérité des troubles exécutifs pourrait permettre d'approcher leur caractère pathognomonique dans la PCU. Dans ce contexte, il conviendrait de comparer directement les performances des enfants phénylcétonuriques avec celles d'autres populations cliniques. En ce qui concerne les tâches du Programme FEE, des études sur d'autres populations cliniques sont en cours, permettant, à terme, une telle comparaison. S'agissant de la BRIEF, à l'échelle du groupe, les enfants de notre étude semblent se situer à un niveau intermédiaire, entre les contrôles sains et les patients souffrant d'épilepsie (Campiglia et al., 2014), de traumatisme crânien (Chevignard et al., 2017) et de TDAH (Jarratt, Riccio & Siekierski, 2005), qui présentent des troubles exécutifs globaux (en termes d'échelles cliniques concernées) et quantitativement plus sévères (en termes de pourcentages de patients concernés et de scores). Comme dans notre groupe d'enfants PCU-TP, un manque de contrôle émotionnel à la BRIEF a été décrit dans ces autres contextes cliniques. En revanche, ces plaintes étaient formulées à la fois par les parents et les

enseignants alors que dans notre population d'étude, les problèmes de contrôle émotionnel ressortent seulement à la maison. De surcroît, les plaintes concernant la régulation comportementale concernent au 1<sup>er</sup> plan les capacités de contrôle émotionnel chez les parents d'enfants phénylcétonuriques alors que les difficultés de régulation comportementale sont plus globales au sein des autres contextes cliniques, touchant également la flexibilité et l'inhibition. Nous pouvons ainsi faire l'hypothèse que les difficultés de contrôle émotionnel décrites par les parents des enfants de notre échantillon et ceux de l'échantillon clinique du manuel de la BRIEF (Gioia et al., 2000) sont une spécificité liée à la PCU, reflétant possiblement les conséquences psychologiques et comportementales inhérentes aux contraintes de la maladie, enjeux prépondérants à la maison. Bien que cela reste à vérifier, cette comparaison préliminaire et qualitative n'a qu'une valeur indicative, mais tend à confirmer une validité discriminante de la BRIEF et un profil relativement spécifique dans la PCU. Ainsi, à l'heure actuelle, il ne nous apparaît pas opportun et justifié d'assimiler, comme l'ont proposé plusieurs auteurs (Antshel 2010 ; Stevenson & McNaughton, 2013), le profil exécutif des enfants PCU avec celui observé dans le TDA/H, du moins en ce qui concerne les comportements exécutifs au quotidien. Le diagnostic de TDA/H est d'abord et avant tout clinique (CIM-10, 1993 ; DSM-V, 2013), nécessitant une analyse exhaustive des comportements de l'enfant dans de multiples situations de la vie quotidienne. Avant de poser le diagnostic, une atteinte dans au moins deux milieux différents devrait avoir été mise en évidence. Ainsi, en plus d'un entretien clinique standardisé et d'une évaluation neuropsychologique, l'échelle de Conners (1989) constitue l'outil le plus utilisé en clinique pour apporter des éléments de diagnostic du TDA/H. Pour 22 enfants PCU-TP de notre échantillon d'étude, ces échelles ont été remplies conjointement par les parents et l'enseignant des enfants (voir Tableau A2 en Annexe 2). Bien qu'insuffisant pour établir un diagnostic de TDA/H, mais à titre indicatif, deux enfants (n°3 et n°9) obtiennent un Index d'impulsivité

significativement élevé (T-scores  $\geq 65$ ) au questionnaire Parents et Enseignant. Un enfant (n°18) obtient un score parental significatif et un score enseignant limite (T-score = 64). Pour ces trois enfants, aucun diagnostic de TDAH n'a été posé. Deux autres enfants reçoivent un traitement par Methylphénidate en raison de troubles attentionnels diagnostiqués (n°5 et n°14), soit 6% de notre échantillon d'étude, et soit quatre fois moins que dans l'étude d'Arnold, Vladutiu, Orlowski, Blakely & DeLuca (2004). Ces deux enfants présentent un profil dissocié aux échelles de Conners (Index parent significatif et Index enseignant non significatif). Il n'est pas exclu que ces divergences d'appréciation selon le contexte reflètent l'effet du traitement en classe (le traitement est arrêté les week ends et pendant les vacances scolaires). Ainsi, en considérant l'échelle de Conners et la mise sous traitement comme étant discriminants pour un possible diagnostic de TDA/H, la fréquence des symptômes parmi ces 22 enfants s'élèverait, à titre indicatif, à 23%. Comme dans les précédentes études réalisées (26%, Arnold et al., 2004 ; 13%, Antshel & Waisbren, 2003a, 2003b), cette fréquence serait plus élevée que les 3 à 7% décrits dans la population tout-venant (American Psychiatric Association, 1994, 2000 ; Barkley, 1998). Le dysfonctionnement exécutif constitue dans ce cadre un axe de lecture commun dont le recouvrement au moins partiel des symptômes est probable compte tenu de l'implication du système dopaminergique dans ces deux pathologies. Pour autant, et en s'appuyant sur les marqueurs étiologiques qui leur sont propres, il reste à mieux comprendre la nature exacte de ce recouvrement. Une confrontation des profils exécutifs de la PCU avec celui du TDA/H est à encourager afin d'envisager des perspectives de prise en charge au plus près de leurs conséquences spécifiques.

## **Définir une méthodologie d'étude des FE dans la PCU : une nécessité**

*Les résultats de notre travail (article 4) étayent la présence d'un trouble exécutif spécifique (hypothèse issue de l'article 1), dont l'identification et la sévérité sont cependant variables en fonction du type de mesure utilisé, de la tâche proposée, et du score considéré, justifiant la méthodologie d'étude adoptée (issue de la prospective de recherche de l'article 2).*

L'analyse réalisée dans l'article 4 montre que les résultats obtenus sont contrastés d'un type de mesure à l'autre (tâche exécutive classique / tâche écologique). Qu'il s'agisse de la nature des troubles observés ou de leur sévérité, la convergence limitée entre les résultats obtenus à partir des tests basés sur la performance et du questionnaire comportemental soulève la question de la validité et de la sensibilité des mesures utilisées dans l'évaluation du fonctionnement exécutif. Il est possible que les tâches de laboratoire constituent des indicateurs plus « fiables » des FE, mais il est également possible d'avancer que les tâches de laboratoire offrent un cadre d'examen plus structuré et artificiel, limitant leur aptitude à représenter la mobilisation « réelle » des capacités exécutives, ce qui questionne leur sensibilité clinique. De plus, les difficultés présentées par les enfants phénylcétonuriques aux tests, bien que significatives en regard d'enfants contrôles, sont discrètes, et donc potentiellement majorées dans la vie quotidienne, laquelle impliquerait plusieurs processus exécutifs simultanément (Diamond, 1997 ; Smith et al., 2000). L'analyse comparative des résultats obtenus aux deux types de mesure du fonctionnement exécutif suggère qu'ils appréhendent des aspects qualitativement différents (Toplak et al., 2013). Hendrikx et al. (1994) avaient déjà montré que les symptômes comportementaux d'« hyperactivité » décrits par les parents d'enfants PCU-TP au questionnaire CBCL (Achenbach, 1983) étaient corrélés à des indicateurs psychologiques (vécu et contraintes de la maladie) et non à des indicateurs

cognitifs (test d'inhibition). L'absence de corrélation significative entre les performances objectivées aux tâches de notre protocole cognitif et les scores obtenus à la BRIEF étaye ces données. Les résultats de notre étude confirment l'intérêt de disposer d'outils variés et complémentaires dans l'évaluation neuropsychologique proposée à l'enfant phénylcétonurique, afin d'appréhender les difficultés rencontrées par l'enfant et son entourage dans une vision globale et intégrative des aspects à la fois cognitifs, psychologiques, environnementaux et médicaux.

A l'échelle du groupe, la « macro-analyse » réalisée sur l'ensemble des tâches basées sur la performance montre que les atteintes prépondérantes du versant cognitif des FE peuvent se révéler relativement dissociées, au sens où certains processus exécutifs apparaissent préférentiellement atteints et d'autres préservés (voir article 4). Ces résultats confirment le caractère pluriel et relativement indépendant des processus exécutifs classiquement distingués chez l'enfant - inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail - (Diamond ; 2013 ; Lehto et al., 2003 ; Levin et al., 1991). Cette hypothèse méritera d'être investiguée par des études de profils. A l'échelle individuelle, la présence de doubles dissociations acterait le fractionnement théorique des FE. Si la thèse d'une indépendance (ou du moins d'une interdépendance) des processus exécutifs peut être envisagée par les résultats de ce travail, un tel découpage arbitraire des différents aspects du fonctionnement exécutif reste discutable et difficilement compatible avec la définition même des FE et leur réalité écologique, à savoir l'adaptation à une situation nouvelle qui implique, de fait, l'ensemble des processus. En ce sens, une étude des corrélations entre les tâches renvoyant à des FE a priori différentes sont à prévoir. Le caractère dissocié de l'atteinte exécutive chez l'enfant phénylcétonurique, au-delà des implications théoriques qu'il entraîne, illustre une hétérogénéité sur le plan clinique, susceptible d'alimenter en partie les contradictions de

résultats observées dans la littérature. Ces éléments justifient la pertinence d'évaluer simultanément les différentes facettes du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU et non de limiter l'évaluation à un processus exécutif en particulier.

Certaines tâches basées sur la performance paraissent moins sensibles que d'autres aux difficultés exécutives rencontrées par les enfants phénylcétonuriques (voir article 4). S'agissant par exemple des difficultés d'inhibition, comme dans la littérature, aucun déficit n'est observé au Stroop (Antshel & Waisbren, 2003a ; Christ, Steiner, Grange, Abrams & White, 2006 ; Gassió et al., 2005a ; Weglage et al., 1999 ; White, Nortz, Mandernachn Huntington & Steiner, 2001). De même, les tâches de classement de cartes ne semblent pas sensibles aux difficultés de flexibilité (Feldmann et al., 2002 ; Gassió et al., 2005a ; Leuzzi et al., 2004 ; Mazzocco et al., 1994 ; Smith et al., 2000 ; White et al., 2001). Au-delà de la question de la sensibilité des tâches utilisées, comme le suggère Huijbregts, De Sonnevile, van Spronsen, Licht & Sergeant (2002c) à propos du processus d'inhibition, il est possible que les différences de résultats observées entre tâches censées évaluer le même processus exécutif résultent d'une altération de certaines composantes en particulier alors que d'autres seraient préservées. Concernant l'inhibition par exemple, les difficultés objectivées au Barre-Joe et l'absence de difficultés observée au Stroop ou au Tapping étayent l'hypothèse d'une atteinte du processus de filtrage de l'information avant qu'elle ne soit traitée (résistance à l'interférence provoquée par les distracteurs, renvoyant à l'attention sélective), tandis que la fonction de suppression et de blocage des réponses automatiques semblent préservés (Friedman & Miyake, 2004). Une analyse affinée, par processus, sera nécessaire pour étayer cette hypothèse. Les résultats de notre étude confirment néanmoins la nécessité d'utiliser diverses mesures supposées impliquer les différentes facettes des FE en évitant la démarche

qui consiste à se fonder sur des tâches uniques, dont l'interprétation restera tributaire de la tâche utilisée.

La « micro-analyse » réalisée pour chaque tâche basée sur la performance montre que les résultats peuvent également se révéler contrastés selon le score considéré (voir article 4). S'agissant de l'identification des troubles, si les scores ne s'étaient basés que sur un indicateur de réussite, les difficultés de flexibilité rencontrées par les enfants PCU n'auraient pas été mises en évidence au TMT et au Brixton. A l'inverse, si seul le temps de réalisation avait été considéré, les difficultés d'inhibition observées au Barre-Joe n'auraient pas été objectivées. S'agissant de la spécificité des troubles, l'exemple du ralentissement observé au Tapping, y compris lorsque les capacités d'inhibition ne sont pas sollicitées, nous rappelle que les erreurs de mesure des tests d'évaluation des FE en regard d'autres processus (notamment des processus dits de « bas niveau ») sont à considérer de manière plus systématique. Ce type d'erreurs peut être limité par l'administration de parties « contrôles » ne mobilisant pas les processus exécutifs et de tâches à modalités d'évaluation variées (verbales et non verbales). Comme adopté pour la Figure de Rey, la procédure d'analyse par « soustraction » de processus impliqués dans une tâche (Rabbitt, 1997) pourrait également être systématisée et élargie à d'autres tâches pour mieux décomposer la nature multifactorielle des épreuves. Les résultats de notre étude confirment donc la nécessité d'éviter d'utiliser des scores composites et de privilégier l'utilisation de scores variés (nombre d'erreurs, temps de latence, etc.) ce qui permet d'affiner l'interprétation des résultats en regard de la nature des processus cognitifs sollicités et de la spécificité des troubles exécutifs observés. Cette démarche est d'autant plus pertinente dans le contexte spécifique de la PCU dans laquelle un ralentissement de la vitesse de traitement est fréquemment avancé pour rendre compte des difficultés observées aux tâches exécutives (Feldmann et al., 2002 ; Weglage et al., 1999). Au-delà des débats

théoriques existants autour de la spécificité des FE en regard du concept de vitesse de traitement (Anderson, 2002), une analyse de co-variance permettrait d'attester de la spécificité des troubles exécutifs. Cette procédure reste néanmoins discutable puisque, à l'instar du ralentissement constaté au Brixton, certaines mesures de vitesse de traitement comprennent intrinsèquement une dimension exécutive. En ce sens, des tâches simples de temps de réaction sont à privilégier dans ces analyses de co-variance.

### **Retentissement des troubles exécutifs : un enjeu**

*Les résultats de notre analyse de la littérature suggèrent que les troubles exécutifs pourraient être à l'origine d'un affaiblissement intellectuel, de difficultés observées dans d'autres domaines cognitifs et de difficultés scolaires (articles 1 et 2), mais ne permettent pas, en l'état, de le confirmer.*

Le concept de FE rappelle la définition du facteur *g* de Spearman (1904), à savoir une habileté générale impliquée de façon plus ou moins marquée dans l'ensemble des performances cognitives, au sein de laquelle on distingue notamment l'intelligence fluide (raisonnement et résolution de problèmes), l'intelligence cristallisée (connaissances acquises en lien avec la scolarisation, l'expérience), la mémoire et les apprentissages, ou encore la vitesse de traitement (voir modèle CHC, Carroll, 1993).

Bien que controversée (Burgess, Braver & Gray, 2006), la question des liens étroits supposés entre FE et facteur *g* d'intelligence (Blair, 2006), voire de l'isomorphisme entre FE et intelligence fluide (Diamond, 2013) n'a pas été étudiée dans la littérature sur la PCU. Notre analyse (voir article 1) montre que la moitié des études comparant l'efficacité intellectuelle d'enfants PCU-TP à celle d'enfants contrôles concluent à un affaiblissement du niveau

d'intelligence. Or, le choix du test intellectuel semble avoir un impact sur l'identification de cet affaiblissement. Ainsi, plus de la moitié des études qui ont utilisé des batteries d'efficience intellectuelle ont conclu à un affaiblissement intellectuel contre seulement 36% des études ayant utilisé des versions abrégées ou des tâches uniques de facteur *g*. Ces données incitent à penser que cet affaiblissement intellectuel n'est peut-être pas lié à une atteinte du facteur *g*, mais à la présence de troubles cognitifs plus spécifiques se révélant à travers certains subtests de ces batteries. Dans ce contexte, des analyses corrélationnelles complémentaires (Spearman) ont été réalisées sur 29 enfants PCU-TP pour lesquels on disposait du niveau intellectuel (voir Tableau A5 en Annexe 2). Le seuil de significativité à  $p < .01$  a été fixé afin d'éviter des erreurs de mesure liées aux comparaisons multiples. Au sein de notre échantillon, peu de scores exécutifs corrélaient significativement avec les différents indices du WISC-IV (Wechsler, 2005). En particulier, aucune corrélation significative n'est observée entre les scores obtenus à l'IRP (Indice de Raisonnement Perceptif) et les scores aux tâches exécutives, étayant l'hypothèse d'une relative indépendance entre les concepts d'intelligence fluide et de FE. En revanche, les tendances observées suggèrent que plus les enfants ont des QIT (Quotient Intellectuel Total) et un IMT (Indice de Mémoire de Travail) élevés, plus ils sont performants aux labyrinthes et aux deux tâches de mise à jour. Les performances à la tâche de de mise à jour auditivo-verbale corréleraient également avec les scores obtenus à l'ICV (Indice de Compréhension verbale). L'éventualité que cette association soit liée à une variance partagée relative à la nature verbale du matériel plutôt qu'exécutive en tant que telle est possible. En revanche, les liens observés avec la tâche de mise à jour visuo-spatiale et les labyrinthes incitent à ne pas négliger le rôle potentiel des difficultés de mémoire de travail dans le fléchissement intellectuel lorsque l'enfant est évalué avec ce test. D'autant que 14 enfants de notre échantillon (48%) présentent un profil intellectuel caractérisé par une dissociation inter-scalaire significative au détriment de l'IMT (voir tableau A1 en Annexe 2).

Au-delà des considérations théoriques soulevées, d'un point de vue clinique et à l'échelle individuelle, il paraît indispensable de confronter l'évaluation de l'intelligence et des FE de manière systématique, dans la mesure où des troubles exécutifs similaires chez deux patients n'auront sans doute pas la même signification clinique selon leur niveau intellectuel (en termes de ressources cognitives permettant la mise en place de moyens de compensation des difficultés, etc.). A l'échelle du groupe, les 29 enfants PCU-TP pour lesquels on dispose d'une évaluation de l'efficacité intellectuelle ne présentent pas les critères psychométriques de déficience intellectuelle (min = 73 ; max = 131, voir Tableau A1 en Annexe 2). En considérant la courbe de normalité de la distribution des QIT du WISC-IV, deux enfants se situent dans la zone limite [70-80] (6,9%), quatre dans la moyenne faible [80-90] (13,8%), treize dans la moyenne [90-110] (44,8%), six dans la moyenne forte [110-120] (20,7%), trois dans la zone supérieure [120-130] (10,3%) et un dans la zone très supérieure [ $>130$ ] (3,4%). Cette répartition correspond globalement à celle attendue dans la population tout-venant. A titre indicatif, l'ensemble de ces éléments confirment que les enfants PCU-TP présentent un réel potentiel intellectuel qui, paradoxalement, peut entraîner une sous-estimation et dans le même temps un moyen de compensation des troubles exécutifs, qui semblent par ailleurs discrets et peu corrélés au niveau intellectuel. Dans ce contexte, à l'échelle du groupe une investigation préliminaire systématique de l'hétérogénéité inter et intra-scalaire des profils observés aux batteries d'efficacité intellectuelle, ainsi que des analyses de co-variance avec des tests exécutifs sont à prévoir, en favorisant plutôt les mesures d'intelligence les moins reliées aux FE, pour éviter le biais de variance partagée. A l'échelle individuelle, une analyse nuancée des rapports entre QI et FE devrait accompagner la lecture des tableaux cliniques, en examinant notamment les liens entre le niveau d'intelligence et celui des différents aspects du fonctionnement exécutif.

Le fléchissement non verbal parfois retrouvé aux batteries d'efficience intellectuelle (Griffiths, Demellweek, Fay, Robinson & Davidson, 2000) a suscité la spéculation d'un trouble visuo-spatial comme une des caractéristiques essentielle du profil neuropsychologique de la PCU (Janzen & Nguyen, 2010). Cette hypothèse s'appuie en réalité sur peu d'études (n=7, 13% de la littérature). Si l'on regarde de plus près les caractéristiques observées au sein des tâches dites « non verbales », on s'aperçoit que les enfants phénylcétonuriques ne présentent pas de troubles visuospatiaux sans déficit visuo-constructif (voir article 1). A l'instar de la Figure de Rey, cette dissociation peut s'expliquer par le caractère multifactoriel des tâches visuo-constructives utilisées et la possibilité que d'autres fonctions cognitives (par exemple les capacités exécutives de planification ou les habiletés praxiques) soient impliquées, selon les épreuves considérées. Les résultats de notre étude suggèrent une préservation des capacités de planification (voir article 4) et ne sont pas non plus en faveur d'un trouble visuo-constructif ou visuo-spatial dans le sens où les enfants PCU-TP se montrent aussi performants que les contrôles à la copie de la Figure de Rey. En revanche, le profil de performance observé au Tapping suggère que les difficultés observées ne sont probablement pas de nature exécutive à cette épreuve, ni liées à un ralentissement global de la vitesse de traitement. Etant donné les difficultés de motricité fine constamment décrites dans la littérature (voir article 1), il se peut que les difficultés observées à cette tâche soient imputables à des difficultés de cet ordre. Une analyse plus systématique des inter-relations possibles entre les processus visuo-spatiaux, praxiques et exécutifs sont à prévoir, notamment par la systématisation d'analyses de co-variance et de procédures par soustraction de processus.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif offre un paradigme d'interprétation aux difficultés scolaires observées dans certaines pathologies neurodéveloppementales telles que

TDA/H ou la Neurofibromatose de type 1 (Roy et al., 2012). Pour un élève présentant un trouble exécutif, les répercussions scolaires affecteront potentiellement les apprentissages, aussi bien dans le champ des savoirs (connaissances), des savoir-faire (compétences) et des savoir-être (comportements) (Roy et al., 2017). Chez l'enfant phénylcétonurique, des difficultés scolaires sont fréquemment rapportées (Gassiò et al. 2005b ; Stemerding et al. 2000), notamment en mathématiques (Anderson et al., 2004, 2007 ; Michel, Schmidt & Batzler, 1990) et plus précisément dans les tâches de calcul mental plutôt que lors d'exercices de résolution de problèmes arithmétiques (Chang, Gray & O'Brien, 2000). Il semble donc essentiel que les futurs travaux analysent les liens potentiels entre FE et performances scolaires, ce, afin de penser des réponses pédagogiques adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant.

### **Facteurs influençant les FE chez l'enfant PCU : des éléments de réponse**

*Bien que non traités spécifiquement dans les articles expérimentaux (articles 3 et 4), la revue de littérature (articles 1 et 2) et la réalisation d'analyses complémentaires étayent le fait que certains aspects exécutifs dépendent à la fois de la qualité du contrôle métabolique et de l'âge. Néanmoins l'hypothèse que les troubles exécutifs décrits au quotidien sont liés à d'autres facteurs peut être soulevée (article 3).*

La littérature s'accorde sur le fait que les performances exécutives des enfants phénylcétonuriques dépendent au premier plan de la qualité de leur contrôle métabolique (voir articles 1 et 2). Ces liens ont été analysés dans 81% des études portant sur les FE chez l'enfant PCU-TP (n=34 études). Une analyse par corrélation est utilisée dans 82% des cas (n=28). Cependant, les indicateurs métaboliques considérés et les corrélations observées sont

inconstants d'une étude à une autre. S'agissant des indicateurs traditionnellement considérés dans le suivi clinique des patients, près de la moitié des études conclut à une corrélation significative entre, d'une part la moyenne des taux de Phé prélevés durant la vie de l'enfant et les performances exécutives, et d'autre part le taux de Phé prélevé au moment de l'évaluation et les performances exécutives. De récentes études suggèrent que d'autres indicateurs métaboliques seraient impliqués dans l'expression des troubles exécutifs, tels qu'un rapport Phe : Tyr élevé (Diamond et al., 1997 ; Jahja et al., 2014 ; Luciana et al., 2001 ; Sharman et al., 2009a, 2009b, 2015) et une fluctuation des taux de Phé dans le temps (Arnold et al., 1998 ; Jahja et al., 2014).

Dans ce contexte, des analyses corrélationnelles préliminaires (Spearman) ont été réalisées sur 23 enfants PCU-TP pour lesquels on disposait des prélèvements de Phé depuis la naissance (voir tableaux A3 et A4 en Annexe 2). Le seuil de significativité à  $p < .01$  a été fixé afin d'éviter des erreurs de mesure liées aux comparaisons multiples. Les corrélations ont porté sur les performances aux tâches ainsi qu'à la BRIEF (indices composites), et des indicateurs métaboliques sur deux périodes de développement : « Lifetime » (taux de Phé prélevés de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation) et « Concurrent » (taux de Phé prélevés durant les six mois précédents l'évaluation). Sur ces deux périodes, différents indicateurs ont été calculés sur la base de la méthodologie proposée par Hood, Grange, Christ, Steiner & White (2014). Trois indices reflètent le contrôle des taux de Phé (« Mean », « IDC », « Slope »), et trois indices la variabilité des taux de Phé au cours du temps (« SD », « SEE », « %Spike »). Le choix des mesures métaboliques des patients de notre échantillon étant tributaire des contraintes cliniques, les ratios Phe : Tyr n'ont pas été considérés puisque non disponibles. S'agissant des taux prélevés de la naissance au moment de la passation (« Lifetime », Tableau A3 en Annexe 2), deux corrélations significatives, faibles à modérées, ressortent après contrôle de l'âge des patients au moment de l'évaluation (Temps total au

NCST avec « IDC » ; Mise à jour auditivo-verbale avec « %Spikes »). Aucun indice de contrôle métabolique ne corrèle significativement avec les scores aux indices composites de la BRIEF (voir article 3). S'agissant des taux prélevés au cours des six mois précédents l'évaluation (« Concurrent », Tableau A4 en Annexe 2), après contrôle de l'âge de l'enfant au moment de la passation, trois corrélations significatives mais faibles ressortent, uniquement avec des indices de variabilité des taux de Phé au cours du temps (Temps total au NCST avec « SEE » ; Nombre de catégories réalisées au NCST avec « SD » et « SEE »). Aucune corrélation n'est significative entre les indices métaboliques calculés sur cette période et les indices composites de la BRIEF (voir article 3). Les performances aux tâches se révèlent ainsi peu corrélées aux indices de contrôle métabolique. Par ailleurs, les comportements exécutifs au quotidien ne sont pas corrélés au contrôle métabolique, confirmant que d'autres facteurs sont probablement impliqués.

A l'instar de notre étude, les corrélations réalisées dans les travaux de la littérature ne sont pas systématiquement retrouvées et se révèlent inconstantes d'une tâche à l'autre, voir d'un score à l'autre. En revanche, la mise en évidence des liens existants entre le contrôle métabolique et les performances exécutives est systématique lorsque les enfants présentant des concentrations élevées en Phé sont comparés à des enfants présentant de faibles concentrations en Phé. Ainsi, seules les plus fortes concentrations en Phé sont associées à des déficits exécutifs (Burgard, Rey, Rupp, Abadie & Rey, 1997 ; De Sonnevile, Schmidt, Michel & Batzler, 1990 ; Diamond et al., 1997 ; Huijbregts et al., 2002a, 2002b, 2002c ; Jahja et al., 2014 ; Leuzzi et al., 2004). En raison du petit échantillon de notre étude et du bon contrôle métabolique présenté par les enfants (pour indication : moyenne des taux de Phé prélevés depuis la naissance = 322,2  $\mu\text{mol/L}$  ; écart-type = 83,6), de telles comparaisons ne sont actuellement pas réalisables. Elles seront à prévoir sur un échantillon plus grand.

A l'échelle du groupe, les enfants PCU-TP de notre étude présentent un contrôle métabolique « acceptable » selon les recommandations médicales en vigueur en France. Ils présentent néanmoins des troubles exécutifs, certes discrets aux tâches, mais significatifs en comparaison d'enfants contrôles. En regard, les troubles exécutifs décrits au quotidien sont significatifs, mais potentiellement exacerbés par d'autres variables. La question du seuil « toxique » de Phé à ne pas dépasser fait débat entre les recommandations américaines (voir Camp et al., 2014) et européennes (voir van Spronsen et al., 2017). Ce sujet est d'autant plus délicat que la détermination de ces seuils doit prendre en compte le bénéfice apporté par de faibles concentrations en Phé sur les aspects neuropsychologiques (en termes de scores aux tests et de troubles dans la vie quotidienne), mais également les conséquences psychologiques et sociales liées aux contraintes imposées par le respect du régime. Pour rappel, 60 à 80% des patients à l'adolescence ont partiellement ou totalement arrêté leur régime (dos Santos et al., 2006). Ces éléments étayent l'importance d'évaluer les répercussions du contrôle métabolique sur les performances exécutives aux tests basés sur la performance et sur les comportements dans la vie quotidienne, tout en tenant compte de la réalité clinique et du risque de non compliance face à un tel régime.

Dans la littérature (voir articles 1 et 2), seules neuf études ont analysé l'effet de l'âge sur le fonctionnement exécutif des enfants PCU-TP. Huit d'entre elles (89%) mettent en évidence un impact de cette variable sur les performances exécutives. La seule étude longitudinale disponible suggère que la sévérité des troubles exécutifs (d'inhibition/attention) diminuerait avec l'âge (Weglage et al., 1999), soulevant l'hypothèse d'un retard provisoire de développement exécutif chez l'enfant PCU-TP. Huit études transversales comparant des enfants PCU-TP (de moins de 11 ans) à des adolescents (âgés de 11 ans et plus) ont été réalisées. Quatre d'entre elles étayent l'hypothèse d'un retard provisoire de développement

des processus d'inhibition, de flexibilité, et de planification chez les enfants PCU-TP, qui se comblerait à l'adolescence (Cappelletti et al., 2013 ; Huijbregt et al., 2002a, 2002b, 2003). A l'inverse, trois études concluent à l'exacerbation, voire à « l'apparition » de difficultés exécutives à l'adolescence (Jahja et al., 2016 ; White et al., 2001, 2002), mais cette fois en ce qui concerne des habiletés exécutives mobilisant des capacités complexes de mémoire de travail, ou encore des composantes exécutives supposées se développer tardivement comme la mise en place de stratégies ou certaines habiletés de cognition sociale. Ces divergences de résultats peuvent en partie être liées aux calendriers développementaux des différents processus exécutifs. Cela coïnciderait avec la notion d'apparition différée (« delayed onset » ; Anderson et al., 2000) des symptômes, comme l'illustrent en particulier les études de cas dans certaines pathologies acquises précocement (Eslinger & Biddle, 2000). Le petit effectif de notre étude ne permet pas de réaliser de telles comparaisons (enfants versus adolescents). Elles seront à prévoir sur un échantillon plus grand. Le caractère développemental et la question de la persistance des troubles restent donc à investiguer, idéalement par des études longitudinales. Un suivi longitudinal de notre cohorte a débuté pour juger du caractère évolutif des troubles exécutifs dans la PCU. L'objectif clinique concernant le caractère durable des troubles est fondamental en regard de la complexité accrue des interactions sociales et des exigences d'autonomie au décours de l'adolescence.

## CONCLUSION

---

Ce travail de thèse avait pour ambition de proposer de nouvelles perspectives d'analyse concernant l'hypothèse dysexécutive dans la PCU. Sur le plan clinique et méthodologique, ce travail avait pour objectif sous-jacent de proposer des recommandations quant aux modalités pratiques d'évaluation du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU et de les discuter en regard des références internationales actuellement en vigueur.

Dans l'ensemble, les résultats soutiennent la proposition selon laquelle une perturbation de plusieurs aspects du fonctionnement exécutif occupe une place centrale dans le profil neuropsychologique des enfants PCU-TP d'âge scolaire. Si la question de la nature, de la spécificité, de l'origine et de la durabilité des troubles n'a pas été abordée par des analyses de profils individuels, les difficultés apparaissent relativement subtiles en regard d'autres pathologies, mais significatives et spécifiques en regard d'enfants contrôles à l'échelle du groupe.

Peut-on parler de **syndrome dysexécutif** chez l'enfant PCU ? Puisqu'il n'existe toujours pas de critères quantitatifs et qualitatifs de diagnostic établis (Korkman, 2000), l'identification d'un syndrome dysexécutif chez l'enfant PCU-TP n'est actuellement pas envisageable. En revanche, de manière indicative, et sur les critères diagnostiques tels qu'ils sont établis dans le cadre des Troubles des Apprentissages d'après le DSM-V (2013) et la CIM-10 (1993), la validation de plusieurs critères pourrait constituer une base de départ pour parler de syndrome dysexécutif, à l'échelle individuelle, et d'un point de vue cognitif, chez l'enfant PCU (Roy, 2007).

1) Un critère **quantitatif** serait validé par la présence d'un score déficitaire (-2 écart-types) à au moins deux tâches différentes normées pour l'âge et renvoyant à un même aspect du fonctionnement exécutif (inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail). La notion de **sévérité des troubles** pourrait être appréhendée par le nombre de processus exécutifs perturbés, le degré du déficit (en termes d'écart-type) et les répercussions des troubles sur d'autres aspects du fonctionnement cognitif.

2) Un critère **qualitatif** serait validé par la présence d'un retentissement significatif des troubles exécutifs dans plusieurs contextes de la vie quotidienne (à la maison et à l'école) à partir de questionnaires destinés à l'entourage de l'enfant.

3) Un critère de **spécificité** serait validé par l'absence de trouble instrumental (verbal et non verbal) ou d'une déficience intellectuelle potentiellement à l'origine des difficultés observées aux tâches exécutives.

4) Un critère **développemental** serait validé par la persistance des troubles exécutifs dans le temps.

5) Un dernier critère, **d'exclusion**, serait validé par l'absence de troubles psychiatriques ou neurologiques (non liés à la PCU), sensoriels (audition, vision), de carences environnementales ou culturelles pouvant davantage expliquer les troubles exécutifs que le contexte de la PCU.

En regard de ces considérations sur les critères diagnostic de syndrome dysexécutif, de l'analyse de la littérature et des résultats de l'ensemble du travail réalisé, un certain nombre de préconisations peuvent être formulées quant au suivi neuropsychologique de l'enfant phénylcétonurique. Ces recommandations ont pour ambition de constituer une base de

réflexion pour la révision actuellement en cours du paragraphe du PNDS-PCU français relatif au suivi neuropsychologique (voir Annexe 3).

- 1) Comme stipulé dans les recommandations internationales actuelles, **un suivi neuropsychologique systématique et longitudinal** est préconisé.

Ce suivi longitudinal constitue un préalable indispensable à l'identification des troubles et à la mise en place d'aménagements scolaires et de techniques de remédiation adaptées. Ce suivi est également indispensable pour établir des repères temporels concernant *l'apparition et la persistance dans le temps* des troubles.

Les travaux américains recommandent un suivi tous les 2-3 ans depuis la petite enfance. Les européens ne préconisent pas d'évaluation systématique avant l'âge de 12 ans. Compte tenu du risque de vulnérabilité précoce des FE associée en cas de pathologie neurodéveloppementale, une évaluation à chaque étape importante du développement et de la scolarité est recommandée : début de maternelle, primaire, collège, lycée et adulte.

- 2) Comme préconisé par les standards internationaux, nous confirmons la nécessité **d'évaluer de façon systématique le niveau d'efficacité intellectuelle et le développement exécutif**. En fonction des éléments cliniques, une évaluation plus exhaustive des autres domaines cognitifs (langage, traitement visuo-spatial, praxies, motricité, capacités mnésiques) est recommandée.

Même si la mise en place précoce et continue du traitement garantit un niveau intellectuel suboptimal, l'évaluation du niveau intellectuel est nécessaire pour déterminer si un trouble cognitif observé par ailleurs (en particulier exécutif) est *spécifique* ou lié à des difficultés intellectuelles plus diffuses. La connaissance du niveau intellectuel de l'enfant permet également d'apprécier les ressources cognitives permettant la mise en place de moyens de

remédiation à ces éventuelles difficultés. Il est cependant plausible que la perturbation de certains aspects du fonctionnement cognitif soit indirectement impliquée dans la réduction du QI. Ainsi, le choix du test intellectuel et l'interprétation des résultats devront prendre en considération cette éventualité.

- 3) S'agissant des FE, en regard des recommandations internationales, nous précisons et insistons sur l'importance d'une **évaluation exhaustive et plurielle du fonctionnement exécutif**, à partir d'épreuves basées sur la performance (inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail) et de questionnaires de vie quotidienne permettant d'appréhender les difficultés exécutives dans plusieurs contextes (à la maison et à l'école).

Qu'il s'agisse de la nature des troubles observés ou de leur sévérité, la convergence limitée entre les résultats obtenus à partir des tests psychométriques et du questionnaire comportemental suggère que ces deux types de mesure sont cliniquement pertinentes et complémentaires dans l'appréhension des troubles observés.

A partir de ces mesures, *la sévérité des troubles* pourrait être définie en fonction du nombre de processus exécutifs atteints et du retentissement des troubles dans la vie quotidienne.

- 4) Nous insistons également d'un point de vue méthodologique sur la nécessité d'**utiliser diverses mesures** supposées impliquer chaque facette du fonctionnement exécutif, en évitant la démarche qui consiste à se fonder sur des tâches uniques.

En ce sens, l'utilisation de batteries de dépistage telle que l'Evaluation Des fonctions cognitives et Apprentissages (EDA, Billard & Touzin, 2012) ne nous apparaît pas appropriée dans le suivi des patients phénylcétonuriques, dans le sens où généralement les fonctions cognitives, en particulier exécutives, sont appréhendées par une seule tâche.

Sur la base de cette méthodologie, *un critère diagnostic* de trouble exécutif pourrait être défini par la présence d'un déficit significatif (-2 écart-types en regard des normes des tests) à au moins 2 tâches différentes renvoyant à un même aspect du fonctionnement exécutif.

5) Compte tenu des retentissements psychologiques de la maladie, une **appréciation des aspects psychoaffectifs et de la qualité de vie** est préconisée, à l'aide d'un entretien clinique et d'inventaires psychologiques et comportementaux.

Il s'agit de favoriser une *approche intégrative* des aspects cognitifs, psychologiques et médicaux afin de promouvoir une qualité de vie optimale de ces patients.

La tentation d'évaluer le fonctionnement cognitif, notamment exécutif, à partir d'une seule tâche ou questionnaire est séduisante compte tenu des contraintes de temps imposées parfois en clinique. Notre étude montre cependant que l'intérêt écologique des questionnaires de vie quotidienne est à pondérer par leurs insuffisances, inhérentes à l'influence d'autres facteurs. L'approche psychométrique seule se révèle également insuffisante pour appréhender la réalité des troubles dans la vie quotidienne, a fortiori si elle se limite à une seule tâche et/ou un score composite. Compte tenu de la pluralité des FE et du caractère potentiellement dissocié de leur perturbation dans la PCU, l'exigence d'une investigation la plus exhaustive possible paraît la règle à suivre pour limiter les erreurs diagnostiques. Reste le problème majeur des outils actuellement disponibles, notamment en France. Dans cette perspective, la dynamique pluridisciplinaire engagée dans ce travail de thèse, associant cliniciens et universitaires, est à encourager afin de proposer des outils fiables, permettant une évaluation puis une prise en charge au plus près des difficultés des patients.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Modèles théoriques intégratifs développementaux des FE

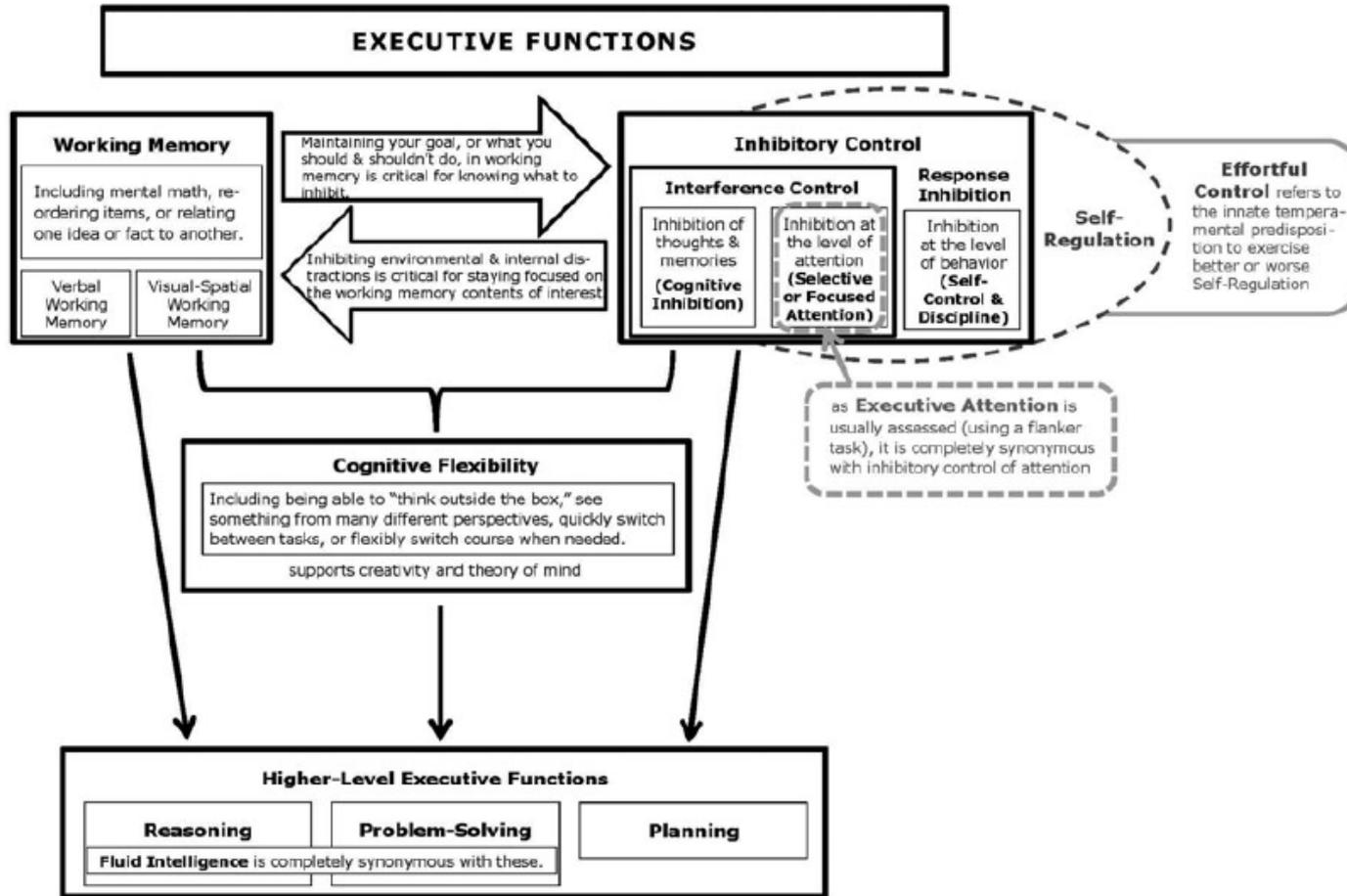


Figure 1. Modèle de Diamond (2013)

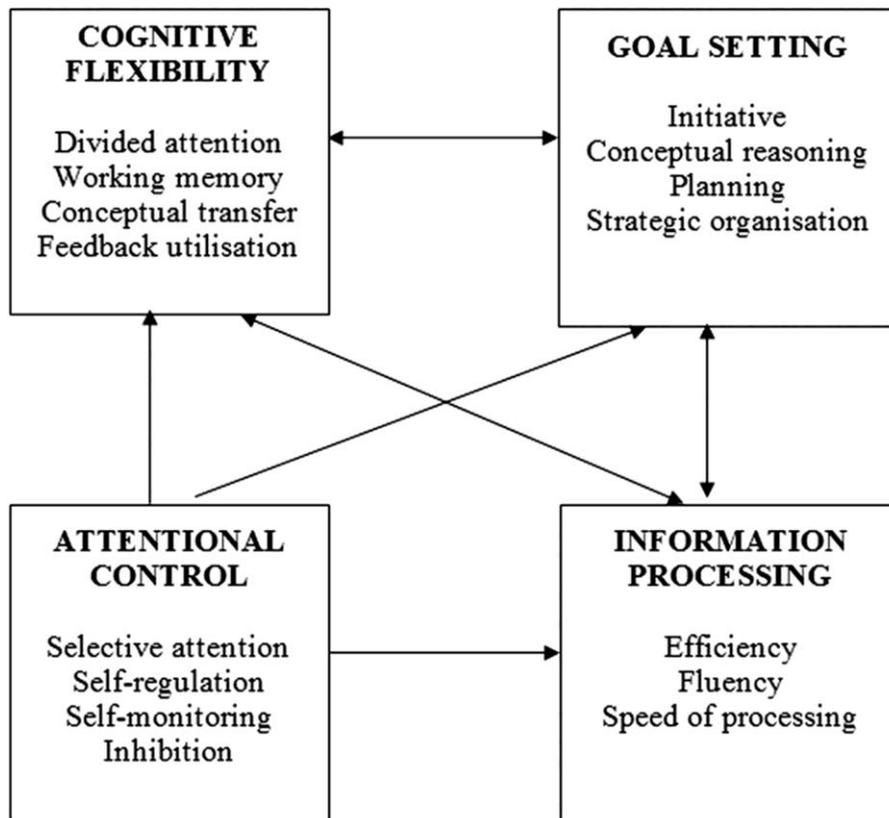


Figure 2. Modèle d'Anderson (2002)

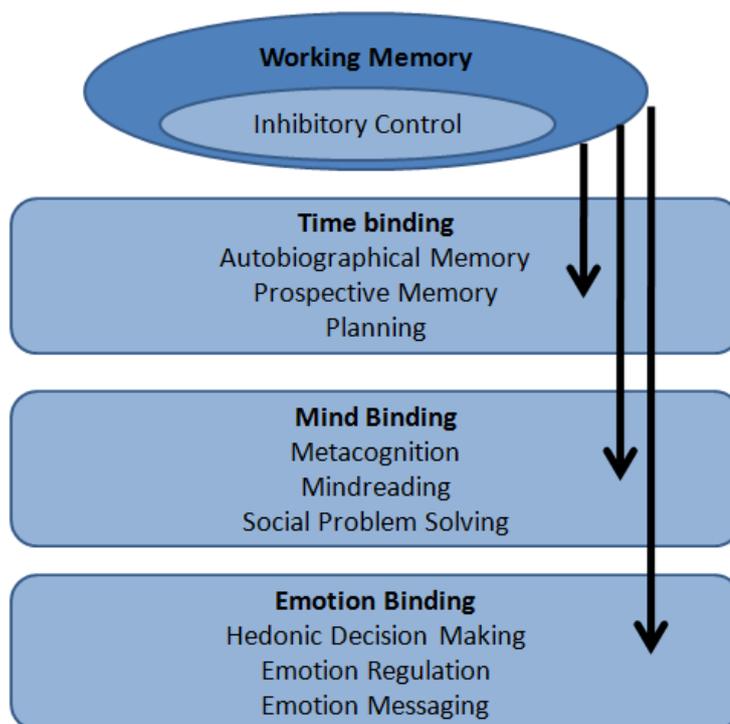


Figure 3. Modèle de Dennis (2006)

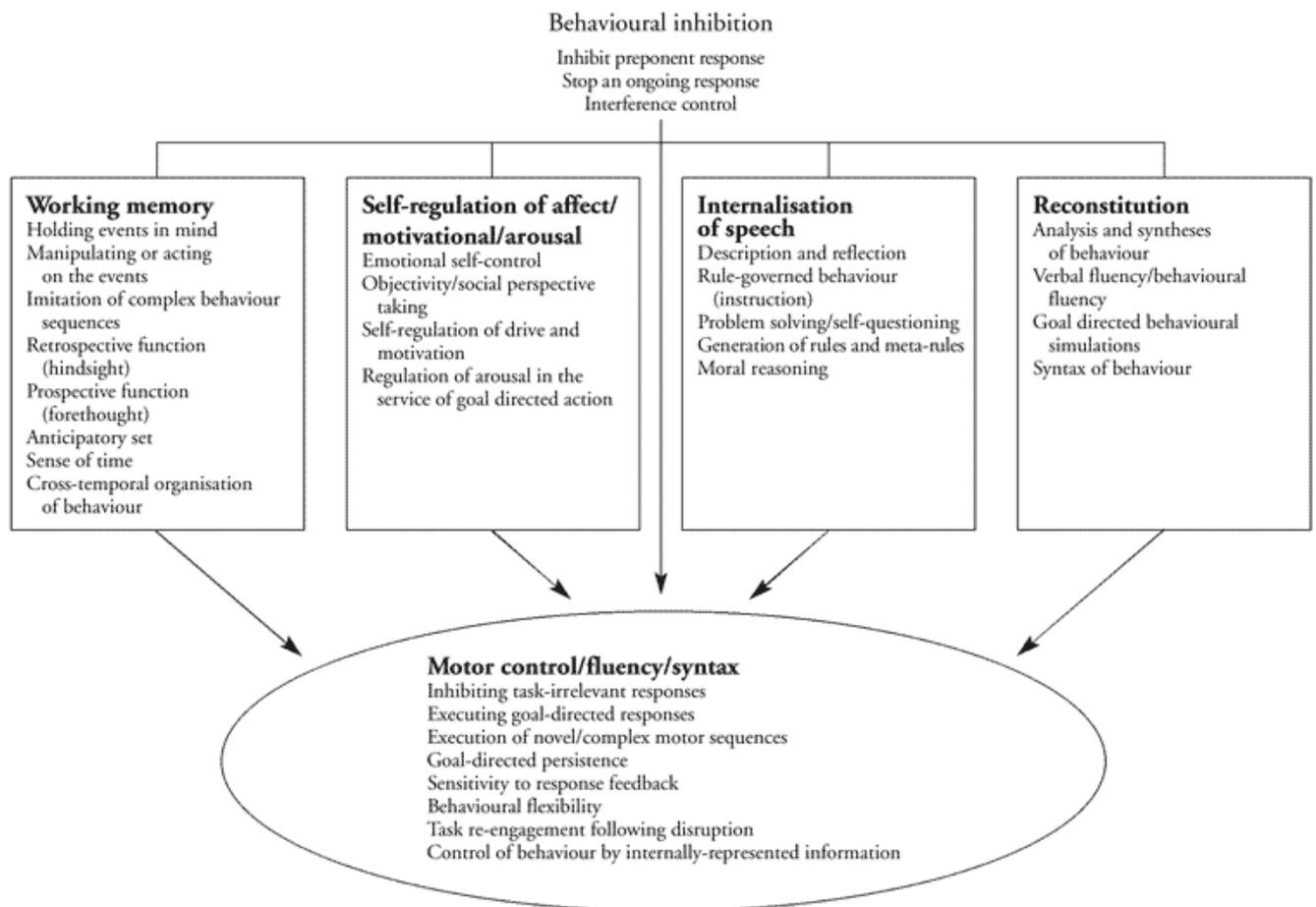


Figure 4. Modèle de Barkley (1997)

## Annexe 2 : Analyses complémentaires

**Tableau A 1. Caractéristiques sociodémographiques et intellectuelles des 31 enfants PCU-TP**

	Age	Sexe	Classe	PCU	TTT	ICV	IRP	IMT	IVT	QIT
1	11;03	M	6 <sup>eme</sup>	typique	Kuvan	110	121	100	112	115
2	14;08	M	3 <sup>eme</sup>	typique		116	104	94	76	99
3	16;09	F	1 <sup>ere</sup>	typique		116	111	88	88	104
4	09;11	F	CE2	typique		94	96	64	88	83
5	14;02	M	6 <sup>eme</sup>	typique	Ritaline	132	104	103	121	122
6	09;00	F	CE2	typique		126	102	82	118	112
7	07;05	F	CE1	typique		122	119	112	137	129
8	09;09	F	CM1	atypique	Kuvan	110	94	112	93	104
9	14;04	F	4 <sup>eme</sup>	atypique	Kuvan	114	116	103	112	116
10	14;05	M	4 <sup>eme</sup>	typique		99	107	91	106	102
11	10;01	F	CM2	typique		114	79	73	86	86
12	08;08	F	CM1	typique		108	99	88	103	101
13	07;06	M	CE1	typique		108	126	97	88	108
14	08;00	M	CP	typique	Ritaline	98	81	64	73	74
15	07;04	F	CE1	typique		101	109	100	115	108
16	07;05	M	CE1	typique		150	119	112	100	129
17	08;02	F	CE1	typique		96	92	88	109	94
18	07;01	F	CP	typique		114	111	109	109	115
19	08;02	M	CE2	atypique	Kuvan	116	132	124	121	131
20	14;06	M	3 <sup>eme</sup>	atypique	Kuvan	116	114	112	88	112
21	07;01	F	CP	atypique	Kuvan	110	92	85	81	91
22	16;03	F	3 <sup>eme</sup>	typique		96	102	82	109	96
23	13;09	M	4 <sup>eme</sup>	typique		116	82	85	73	87
24	11;04	M	6 <sup>eme</sup>	typique		106	107	79	109	102
25	08;11	M	CE2	typique		128	96	73	93	102
26	12;09	F	5 <sup>eme</sup>	typique		126	114	94	109	117
27	11;02	F	6 <sup>eme</sup>	typique		101	82	94	100	92
28	08;03	F	CE2	typique		98	81	97	78	84
29	07;02	F	CP	typique		79	73	67	100	73
30	11;00	F	6 <sup>eme</sup>	typique		NR	NR	NR	NR	NR
31	11;09	M	6 <sup>eme</sup>	typique		NR	NR	NR	NR	NR
					<i>Moy</i>	110,7	101,9	92,2	99,4	103,0
					<i>ET</i>	13,7	15,1	15,4	15,7	15,6

Notes. Moy = Moyenne ; ET = Ecart-Type ; TTT = traitement ; F = fille ; G = garçon ; PCU = type de phénylcétonurie ; WISC-IV : ICV = Indice de Compréhension Verbale ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; IMT = Indice de Mémoire de Travail ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement ; NR = Non Renseigné

**Tableau A 2. Profils individuels aux questionnaires BRIEF et Conners (T-scores) des 31 enfants PCU-TP**

	CEG (BRIEF)		Index d'impulsivité (Conners)	
	Parents	Enseignant	Parents	Enseignant
1	52	59	56	53
2	56	56	57	50
3	63	<b>73*</b>	<b>66*</b>	<b>73*</b>
4	42	52	50	49
5	<b>88*</b>	63	<b>82*</b>	55
6	<b>65*</b>	44	<b>71*</b>	46
7	48	42	NR	44
8	43	38	42	44
9	<b>69*</b>	<b>101*</b>	<b>72*</b>	<b>73*</b>
10	62	55	NR	44
11	NR	NR	NR	NR
12	60	NR	59	NR
13	41	49	48	46
14	54	51	<b>72*</b>	57
15	37	41	43	44
16	52	57	53	NR
17	56	63	NR	64
18	<b>67*</b>	62	<b>70*</b>	64
19	35	42	45	44
20	44	41	44	44
21	<b>71*</b>	NR	<b>76*</b>	NR
22	<b>77*</b>	NR	<b>76*</b>	54
23	46	58	47	50
24	55	47	55	46
25	62	55	59	50
26	58	41	52	44
27	<b>68*</b>	59	56	58
28	<b>66*</b>	<b>69*</b>	62	64
29	48	NR	NR	NR
30	42	44	45	44
31	NR	NR	40	NR

Notes. \* T-score  $\geq$  65 considéré comme pathologique ; NR = Non Renseigné

**Tableau A 3. Analyses de corrélations (Spearman) chez les patients (n=23) entre les scores aux tâches et les indices de contrôle métabolique [de la naissance au moment de la passation]**

Lifetime		Average Phe		Change with age	Variability in Phe		
		Mean	IDC	SLOPE	SD	SEE	% Spikes
<i>Planification</i>							
Lab.	Temps latence	-0,24	-0,27	-0,03	-0,22	-0,20	-0,23
	Temps total	-0,42*	-0,45*	-0,28	-0,38	-0,35	0,16
	NE	-0,48*	-0,44*	-0,32	-0,29	-0,28	-0,12
	Nb réussis	0,38	0,35	0,13	0,34	0,28	0,31
Rey.	SC	0,42*	0,42*	0,07	0,02	-0,02	0,01
	SP	0,44*	0,45*	0,11	0,13	0,10	0,07
	IP	-0,20	-0,17	-0,03	0,03	0,07	0,02
<i>Inhibition</i>							
Stroop	Temps total	-0,56**	-0,50*	-0,43*	-0,34	-0,27	-0,17
	EC	-0,07	-0,12	0,07	0,07	0,10	0,16
	ENC	-0,27	-0,20	-0,21	-0,14	-0,08	0,13
Tap A.	Temps total	0,36	0,33	0,20	0,21	0,16	0,02
	EC	-0,39	-0,39	<b>-0,53**</b>	-0,38	-0,32	-0,35
	ENC	-0,21	-0,28	0,09	-0,11	-0,09	-0,06
Tap B.	Temps total	0,32	0,25	0,25	0,32	0,27	0,07
	EC	-0,41	-0,48*	-0,08	0,11	0,14	0,11
	ENC	-0,22	-0,22	0,14	-0,16	-0,16	-0,05
Tap C.	Temps total	0,28	0,21	0,25	0,31	0,31	0,19
	EC	-0,10	-0,13	0,12	0,17	0,18	0,39
	ENC	-0,37	-0,39	-0,19	-0,24	-0,21	-0,29
Joe	Temps total	-0,53*	-0,60**	-0,33	-0,18	-0,11	0,04
	OM	-0,04	-0,06	0,16	0,00	-0,03	0,00
	FA	-0,35	-0,41	-0,28	-0,14	-0,11	-0,37
<i>Mémoire de travail</i>							
MAJ vs	X2	0,49*	0,50*	0,02	0,22	0,19	0,20
	X3	0,52*	0,43*	0,12	0,51*	0,50*	0,41*
MAJ av	X2	0,55**	0,55**	0,16	0,44*	0,36	<b>0,35<sup>a</sup></b>
	X3	0,52*	0,55**	0,03	0,27	0,25	0,19
DT	Score	-0,17	-0,20	-0,02	-0,02	0,04	0,12
<i>Flexibilité</i>							
TMT	Temps total	-0,34	-0,38	-0,04	-0,04	0,01	0,18
	ENC	0,06	-0,03	-0,11	0,22	0,26	0,15
NCST	Temps total	-0,55**	<b>-0,57**<sup>a</sup></b>	-0,19	-0,07	-0,03	-0,03
	Catégories	-0,36	-0,30	-0,52*	-0,51*	-0,46*	-0,25
	Persévérations	-0,37	-0,43*	0,11	0,10	0,12	0,17
	Abandons	-0,03	0,01	0,18	0,11	0,07	-0,00
	Autres	-0,02	-0,16	0,08	0,12	0,14	0,25
Brixton	Temps total	-0,14	-0,23	-0,06	0,24	0,23	0,23
	NR	0,53**	0,59**	0,48*	0,33	0,27	0,17

Notes. Lab : Labyrinthes ; Nb laby : Nombre de labyrinthes complétés ; NE : Nombre d'erreurs ; Rey : Figure de Rey ; SC : Score en copie ; SP : Score en programmation ; IP : Indice de Planification ; EC : Erreurs corrigées ; ENC : Erreurs non corrigées ; NR : Score de réussite ; Tap A : conditionnement simple ; Tap B : Go/No-Go ; Tap C : Conditionnement à conflit et Go/no-Go ; Joe : Barre-Joe ; OM : Omissions ; FA : Fausses alarmes ; MAJ vs : Mise à jour visuo-spatiale ; MAJ av : Mise à jour auditivo-verbale ; X2 : Nombre d'items réussis nécessitant 2 mises à jour ; X3 : Nombre d'items réussis nécessitant 3 mises à jour ; DT : Double tâche ; TMT : Trail Making Test ; NCST : New Card Sorting Test ; Catégories : Nombre de catégories réalisées ; Abandons : Nombre d'erreurs d'abandon prématuré de règles ; Autres : Nombre d'erreurs non persévératives.

\* p < .05 ; \*\* p < .01

<sup>a</sup> résultat significatif (p<.01) avec contrôle de l'âge au moment de l'évaluation

**Tableau A 4. Analyses de corrélations (Spearman) chez les patients (n=23) entre les scores obtenus aux tâches et les indices de contrôle métabolique [durant les six mois précédents l'évaluation]**

Concurrent		Average Phe	Change with age	Variability in Phe	
		Mean	SLOPE	SD	SEE
<i>Planification</i>					
Lab.	Temps latence	-0,13	-0,17	-0,04	0,02
	Temps total	-0,47*	-0,11	-0,36	-0,29
	NE	-0,50*	-0,24	-0,35	-0,22
	Nb réussis	0,27	0,19	0,23	0,22
Rey.	SC	0,52*	0,58**	0,18	0,06
	SP	0,56**	0,63**	0,36	0,23
	IP	-0,16	0,04	0,16	0,19
<i>Inhibition</i>					
Stroop	Temps total	-0,56**	-0,19	-0,30	-0,12
	EC	0,02	-0,25	0,16	0,22
	ENC	-0,41	-0,10	-0,30	-0,28
Tap A.	Temps total	0,29	-0,22	-0,00	0,01
	EC	-0,49*	0,11	-0,40	-0,31
	ENC	-0,19	-0,18	0,09	0,21
Tap B.	Temps total	0,24	-0,34	-0,03	-0,00
	EC	-0,08	0,13	0,00	0,17
	ENC	-0,16	-0,02	-0,11	-0,14
Tap C.	Temps total	0,25	-0,21	0,21	0,23
	EC	-0,05	-0,23	0,10	0,14
	ENC	-0,42*	-0,07	-0,23	-0,14
Joe	Temps total	-0,61**	-0,25	-0,26	-0,14
	OM	-0,06	-0,14	-0,21	-0,11
	FA	-0,34	-0,16	-0,36	-0,18
<i>Mémoire de travail</i>					
MAJ vs	X2	0,53**	0,49*	0,11	-0,03
	X3	0,57**	0,34	0,14	0,01
MAJ av	X2	0,38	0,02	0,16	0,08
	X3	0,42*	0,42*	0,13	-0,05
DT	Score	-0,31	-0,03	-0,30	-0,38
<i>Flexibilité</i>					
TMT	Temps total	-0,33	-0,35	-0,13	-0,09
	ENC	0,13	0,39	-0,10	-0,09
NCST	Temps total	-0,15	-0,19	-0,43*	<b>-0,39a</b>
	Catégories	-0,35	0,50*	<b>-0,28a</b>	<b>-0,24a</b>
	Persévérations	0,01	0,04	-0,27	-0,25
	Abandons	0,29	0,00	0,01	-0,10
	Autres	0,06	0,04	-0,34	-0,44*
Brixton	Temps total	-0,06	-0,21	-0,34	-0,27
	NR	0,72**	0,21	0,57**	0,44*

Notes. Lab : Labyrinthes ; Nb laby : Nombre de labyrinthes complétés ; NE : Nombre d'erreurs ; Rey : Figure de Rey ; SC : Score en copie ; SP : Score en programmation ; IP : Indice de Planification ; EC : Erreurs corrigées ; ENC : Erreurs non corrigées ; NR : Score de réussite ; Tap A : conditionnement simple ; Tap B : Go/No-Go ; Tap C : Conditionnement à conflit et Go/no-Go ; Joe : Barre-Joe ; OM : Omissions ; FA : Fausses alarmes ; MAJ vs : Mise à jour visuo-spatiale ; MAJ av : Mise à jour auditivo-verbale ; X2 : Nombre d'items réussis nécessitant 2 mises à jour ; X3 : Nombre d'items réussis nécessitant 3 mises à jour ; DT : Double tâche ; TMT : Trail Making Test ; NCST : New Card Sorting Test ; Catégories : Nombre de catégories réalisées ; Abandons : Nombre d'erreurs d'abandon prématuré de règles ; Autres : Nombre d'erreurs non persévératives.

\* p < .05 ; \*\* p < .01

**<sup>a</sup> résultat significatif (p<.01) avec contrôle de l'âge au moment de l'évaluation**

**Tableau A 5. Analyses de corrélations (Spearman) chez les patients (n=29) entre les scores aux tâches et les indices obtenus au WISC-IV**

		ICV	IRP	IMT	IVT	QIT
<i>Planification</i>						
Lab.	Temps latence	-0,28	-0,39*	<b>-0,57**</b>	-0,42*	<b>-0,52**</b>
	Temps total	-0,23	-0,14	-0,44*	-0,37	-0,40*
	NE	-0,32	0,02	-0,34	-0,24	-0,31
	Nb réussis	0,29	0,30	<b>0,66**</b>	0,38*	<b>0,53**</b>
Rey.	SC	0,09	-0,01	0,11	0,23	0,12
	SP	0,23	0,20	0,16	0,22	0,25
	IP	0,02	0,04	0,01	0,10	0,06
<i>Inhibition</i>						
Stroop	Temps total	-0,12	0,13	0,00	-0,07	0,01
	EC	-0,24	0,20	0,14	0,23	0,12
	ENC	0,00	-0,08	0,01	-0,10	-0,02
Tap A.	Temps total	0,23	0,12	0,23	0,14	0,25
	EC	-0,23	-0,02	<b>-0,53**</b>	-0,47*	-0,42*
	ENC	-0,06	-0,47*	-0,28	-0,20	-0,27
Tap B.	Temps total	0,30	-0,00	0,01	0,04	0,15
	EC	0,24	0,23	0,31	-0,03	0,28
	ENC	0,38*	-0,16	-0,11	-0,01	0,04
Tap C.	Temps total	0,16	0,16	0,47*	0,22	0,36
	EC	<b>-0,62**</b>	-0,26	-0,22	-0,15	-0,41*
	ENC	0,31	-0,14	-0,27	-0,14	-0,05
Joe	Temps total	-0,35	-0,02	-0,16	-0,08	-0,21
	OM	0,03	-0,27	-0,32	-0,05	-0,20
	FA	-0,11	-0,02	-0,40*	-0,11	-0,21
<i>Mémoire de travail</i>						
MAJ vs	X2	0,08	0,35	<b>0,57**</b>	0,19	0,39*
	X3	0,28	0,34	<b>0,64**</b>	0,20	<b>0,51**</b>
MAJ av	X2	<b>0,49**</b>	0,40*	0,39*	0,26	<b>0,50**</b>
	X3	<b>0,56**</b>	0,42*	0,46*	0,22	<b>0,55**</b>
DT	Score	-0,17	0,03	-0,06	0,09	-0,01
<i>Flexibilité</i>						
TMT	Temps total	-0,23	-0,17	-0,26	-0,37	-0,36
	ENC	-0,14	0,00	-0,39	0,22	-0,23
NCST	Temps total	-0,04	0,09	0,12	-0,22	-0,03
	Catégories	0,08	0,25	0,27	-0,16	0,14
	Persévérations	-0,33	-0,07	0,00	-0,18	-0,21
	Abandons	-0,05	0,17	0,05	0,04	0,04
	Autres	-0,23	-0,02	0,13	-0,01	-0,03
Brixton	Temps total	-0,21	-0,20°	-0,28	-0,36	-0,37*
	NR	0,26	0,04	0,40*	0,26	0,35

Notes. Lab : Labyrinthes ; Nb laby : Nombre de labyrinthes complétés ; NE : Nombre d'erreurs ; Rey : Figure de Rey ; SC : Score en copie ; SP : Score en programmation ; IP : Indice de Planification ; EC : Erreurs corrigées ; ENC : Erreurs non corrigées ; NR : Score de réussite ; Tap A : conditionnement simple ; Tap B : Go/No-Go ; Tap C : Conditionnement à conflit et Go/no-Go ; Joe : Barre-Joe ; OM : Omissions ; FA : Fausses alarmes ; MAJ vs : Mise à jour visuo-spatiale ; MAJ av : Mise à jour auditivo-verbale ; X2 : Nombre d'items réussis nécessitant 2 mises à jour ; X3 : Nombre d'items réussis nécessitant 3 mises à jour ; DT : Double tâche ; TMT : Trail Making Test ; NCST : New Card Sorting Test ; Catégories : Nombre de catégories réalisées ; Abandons : Nombre d'erreurs d'abandon prématuré de règles ; Autres : Nombre d'erreurs non persévératives ; ICV = Indice de Compréhension Verbale ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; IMT = Indice de Mémoire de Travail ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement.

\* p < .05 ; \*\* p < .01



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

# Phénylcétonurie

Protocole national de diagnostic et de soins

Mars 2010

## Sommaire

Liste des abréviations .....	5
Synthèse .....	6
<b>1. Introduction.....</b>	<b>8</b>
1.1 Objectif .....	8
1.2 La phénylcétonurie .....	8
1.3 Méthode.....	11
<b>2. Évaluation initiale.....</b>	<b>12</b>
2.1 Objectifs principaux.....	12
2.2 Professionnels impliqués.....	12
2.3 Diagnostic et prise en charge initiale.....	12
<b>3. Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>17</b>
3.1 Objectifs.....	17
3.2 Professionnels impliqués.....	17
3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie .....	18
3.4 Traitement diététique.....	19
3.5 Traitements médicamenteux .....	25
<b>4. Suivi .....</b>	<b>29</b>
4.1 Objectifs.....	29
4.2 Professionnels impliqués.....	29
4.3 Modalités générales .....	29
4.4 Suivi du développement neurocognitif .....	32
4.5 Qualité de vie.....	32
4.6 La grossesse chez les femmes atteintes de PCU et HMP .....	33
<b>Annexe 1. Modalités du test de charge en BH4 pour tester la sensibilité à celui-ci chez les patients atteints de PCU.....</b>	<b>34</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....</b>	<b>37</b>
<b>Annexe 3. Références .....</b>	<b>39</b>
<b>Annexe 4. Liste des centres de référence et de compétence et des associations de patients .....</b>	<b>44</b>

### 4.3.2.3 Ostéodensitométrie

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière est recommandé (indication dont le remboursement n'est pas prévu par la législation). Il est en effet décrit des déminéralisations dont le diagnostic précoce permet une évaluation et une prise en charge adaptées.

### 4.3.2.4 Imagerie

L'IRM cérébrale n'a pas de place aujourd'hui dans la prise en charge des patients atteints de PCU, hormis en présence d'une symptomatologie neurologique notamment chez l'adulte.

## 4.4 Suivi du développement neurocognitif

Il est important que l'enfant et sa famille soient vus par un psychologue et/ou un neuropsychologue dans le but de suivre le développement cognitif. La régularité de cette prise en charge permet de dépister les difficultés éventuelles et assure au patient et à la famille le soutien nécessaire à cette entreprise de longue durée.

Sans qu'une analyse standardisée soit recommandée pour tous les centres, une évaluation à chaque étape importante du développement est utile : 3 ans (maternelle), 6-7 ans (cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège) et 15-16 ans (entrée au lycée).

En cas de difficultés, cette mise au point permet une orientation vers des rééducations parfois nécessaires notamment en psychomotricité et orthophonie.

## 4.5 Qualité de vie

Les index de qualité de vie représentent un autre marqueur important de la prise en charge des patients. Ce paramètre concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Achenbach, T. M., & Edelbrock, C. (1983). *Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile*. Burlington: University of Vermont.
- Acosta, P. B., & Matalon, K. M. (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 119-74.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: Author.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 645-668.
- Anderson, P., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Warwick, L., Casanelia, S., ... & Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 230-238.
- Anderson, S., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2000). Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 281-296.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385-406.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Antshel, K. M. (2010). ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S52-S58.
- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003a). Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.

- Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003b). Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*(6), 565-574.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Guajardo, S. (2005). The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Developmental Neuropsychology*, *28*(1), 539-560.
- Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Cregan, L. S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, *87*(5), 565-570.
- Arnold, G. L., Vladutiu, C. J., Orlowski, C. C., Blakely, E. M., & DeLuca, J. (2004). Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 137-143.
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. (2016). Bilan d'activité 2013. Repéré à [http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan\\_activite\\_2016.pdf](http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2016.pdf)
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1998). *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford.
- Belfi, A. M., Conrad, A. L., Dawson, J., & Nopoulos, P. (2014). Masculinity/femininity predicts brain volumes in normal healthy children. *Developmental Neuropsychology*, *39*(1), 25-36.
- Billard, C., & Touzin, M. (2012). *EDA. Évaluation Des fonctions cognitives et Apprentissages*. Isbergues, Ortho-édition.
- Blair, C. (2006). How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *Behavioral and Brain Sciences*, *29*(2), 109-125.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, *376*(9750), 1417-1427.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. London: Pergamon Press.
- Brumm, V. L., & Grant, M. L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 18-21.

- Burgard, P., Armbruster, M., Schmidt, E., & Rupp, A. (1994). Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, *83*(407), 108-110.
- Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V., & Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, *41*(3), 368-374.
- Burgess, G. C., Braver, T. S., & Gray, J. R. (2006). Exactly how are fluid intelligence, working memory, and executive function related? Cognitive neuroscience approaches to investigating the mechanisms of fluid cognition. *Behavioral and Brain Sciences*, *29*(2), 128-129.
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, *112*(2), 87-122.
- Campiglia, M., Seegmuller, C., Le Gall, D., Fournet, N., Roulin, J. L., & Roy, A. (2014). Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, *39*, 12-20.
- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *34*(6), 392-398.
- Carroll, J.B. (1993). *Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies*. New York: Cambridge University Press.
- Chang, P. N., Gray, R. M., & O'Brien, L. L. (2000). Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *159*(14), 96-99.
- Chevignard, M. P., Catroppa, C., Galvin, J., & Anderson, V. (2010). Development and evaluation of an ecological task to assess executive functioning post childhood TBI: the children's cooking task. *Brain Impairment*, *11*(2), 125-143.
- Chevignard, M., Kerrouche, B., Krasny-Pacini, A., Mariller, A., Pineau-Chardon, E., Notteghem, P., ... & Roy, A. (2017). Ecological Assessment of Everyday Executive Functioning at Home and at School Following Childhood Traumatic Brain Injury Using the BRIEF Questionnaire. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*.
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 22-32.

- Christ, S. E., Steiner, R. D., Grange, D. K., Abrams, R. A., & White, D. A. (2006). Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 30(3), 845-864.
- CIM-10 : Organisation Mondiale de la Santé (1993). *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (10ème Révision)*. Genève.
- Conners, C. K. (1989). *Manual for Conners's Rating Scales*. North Towanda, New York: Multi-Health Systems.
- de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D. J., de Valk, H. W., Paans, A. M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 133-141.
- Dennis, M. (1988). Language and the young damaged brain. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp. 85-123). Washington, DC: American Psychological Association.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology*, 33(4), 474-504.
- De Sonneville, L. M., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics*, 149(1), 39-44.
- Devine, R. T., & Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child Development*, 85(5), 1777-1794.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(4), 1-206.
- dos Santos, L. L., de Castro Magalhães, M., Januário, J. N., de Aguiar, M. J. B., & Carvalho, M. R. S. (2006). The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genetics and molecular research*, 5(1), 33-44.
- DSM-V: American Psychiatric Association (2013). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5ème édition)*. Traduction française, Paris: Masson.

- Dyer, C. A. (1999). Pathophysiology of phenylketonuria. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(2), 104-112.
- Emslie, H., Wilson, C., Burden, V., Nimmo-Smith, I., & Wilson, B. (2003). *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C)*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Erlandsen, H., & Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 24(2), 213-230.
- Er Rafiqi, M., Roukoz, C., Le Gall, D., & Roy, A. (2017). Les fonctions exécutives chez l'enfant: développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Revue de Neuropsychologie*, 9(1), 27-34.
- Eslinger, P. J., & Biddle, K. R. (2000). Adolescent neuropsychological development after early right prefrontal cortex damage. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 297-329.
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17-28.
- Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research*, 51(6), 761-765.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101.
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005a). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 443-448.
- Gassió, R., Fusté, E., López-Sala, A., Artuch, R., Vilaseca, M. A., & Campistol, J. (2005b). School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatric Neurology*, 33, 267-271.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). *The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Lutz : Psychological Assessment Resources.
- Gotgay, N., Gield, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 101, 8174-8179.

- Griffiths, P., Demellweek, C., Fay, N., Robinson, P., & Davidson, D. C. (2000). Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, *82*(3), 209-215.
- Hendrikx, M. M., van der Schot, L. W., Slijper, F. M., Huisman, J., & Kalverboer, A. F. (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *European Journal of Pediatrics*, *153*(11), 832-835.
- Hood, A., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R., & White, D. A. (2014). Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *111*(4), 445-451.
- Hughes, C. (1998). Finding your marbles: Does preschoolers' strategic behavior predict later understanding of mind?. *Developmental Psychology*, *34*(6), 1326.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., Sergeant, J. A., & van Spronsen, F. J. (2002a). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *22*(2), 481-499.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002b). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, *40*(1), 7-15.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology*, *17*(3), 369-379.
- Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002c). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(6), 697-712.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, *163*, 195-205.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & van Spronsen, F. J. (2013). Mental health and social functioning in early treated phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular Genetics and Metabolism*, *110*, 57-61.

- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., & van Spronsen, F. J. (2014). Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, *164*(4), 895-899.
- Jahja, R., van Spronsen, F. J., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & Huijbregts, S. C. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *39*(3), 355-362.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Holt & Co.
- Janzen, D., & Nguyen, M. (2010). Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, 47-51.
- Jarratt, K. P., Riccio, C. A., & Siekierski, B. M. (2005). Assessment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using the BASC and BRIEF. *Applied Neuropsychology*, *12*(2), 83-93.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213-233.
- Jusiene, R., & Kucinskas, V. (2004). Psychological adjustment of children with congenital hypothyroidism and phenylketonuria as related to parental psychological adjustment. *Medicina (Kaunas)*, *40*(7), 663-670.
- Korkman, M. (2000). Executive functions in children: Assessment, development, and disorders. *Revue de Neuropsychologie*, *10*(3), 471-487.
- Lawson, G. M., Duda, J. T., Avants, B. B., Wu, J., & Farah, M. J. (2013). Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Developmental Science*, *16*(5), 641-652.
- Lee, K., Bull, R., & Ho, R. M. (2013). Developmental changes in executive functioning. *Child Development*, *84*(6), 1933-1953.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59-80.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 115-125.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, *7*(3), 377-395.

- Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development, 72*(6), 1637-1652.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.
- MacAllister, W. S., Bender, H. A., Whitman, L., Welsh, A., Keller, S., Granader, Y., & Sherman, E. M. (2012). Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: the Tower of London and BRIEF. *Child Neuropsychology, 18*(4), 404-415.
- Mazzocco, M. M., Nord, A. M., van Doorninck, W., Greene, C. L., Kovar, C. G., & Pennington, B. F. (1994). Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 10*(2), 133-151.
- McCandless, S., & O'Laughlin, L. (2007). The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders, 10*(4), 381-389.
- Michel, U., Schmidt, E., & Batzler, U. (1990). Results of psychological testing of patients aged 3–6 years. *European Journal of Pediatrics, 149*, 34-38.
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Sriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine, 13*(8), 697-707.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100.
- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review, 17*(2), 91-101.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (pp. 1-18). New-York: Plenum.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (2010). Phénylcétonurie. Repéré à [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald\\_17\\_pnds-pcu\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds-pcu_web.pdf)
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive functions. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Hove: Psychology Press.

- Roy, A. (2007). *Fonctions exécutives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1 approche clinique et critique* (Thèse de Doctorat, Université d'Angers).
- Roy, A. (2015a). Les fonctions exécutives chez l'enfant: des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Développements*, 7(18-19), 13-40.
- Roy, A. (2015b). Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant: état des lieux et éléments de prospective. *Revue de Neuropsychologie*, 7(4), 245-256.
- Roy, A., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2013). *BRIEF –inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, adaptation française*. Paris : Hogrefe France Editions.
- Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J. L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 287-297.
- Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2017). Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE*, 146(29), 27-37.
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In C. R. Scriver, A. L. Baudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1667-1724). New York : McGraw Hill.
- Seron, X., van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. *Neuropsychologie des lobes frontaux*, 33-88.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009a). Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics*, 75(2), 169-174.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2009b). A preliminary investigation of the role of the phenylalanyl: tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Developmental Neuropsychology*, 35(1), 57-65.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R. M., & McGill, J. (2012). Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene*, 504(2), 288-291.
- Sharman, R., Sullivan, K., Young, R., & McGill, J. (2015). Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Molecular Genetics and Metabolism reports*, 4, 87-88.

- Smith, I., Beasley, M. G., Wolff, O. H., & Ades, A. E. (1988). Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria: report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *The Journal of Pediatrics*, *112*(3), 403-408.
- Smith, M. L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W. B., Feigenbaum, A., & Clarke, J. T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation*, *105*(2), 69-80.
- Spearman, C. (1904). "General intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, *15*, 201-293.
- Stemerding, B. A., Kalverboer, A. F., van der Meere, J. J., van der Molen, M. W., Huisman, J., de Jong, L. W., ... & van Spronsen, F. J. (2000). Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *23*(6), 548-562.
- Stevenson, M., & McNaughton, N. (2013). A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?. *Brain Research Bulletin*, *99*, 63-83.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2008). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, *15*(1), 53-72.
- Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(2), 131-143.
- van der Linden, M., Meulemans, T., Seron, X., Coyette, F., Andrès, P., & Prairial, C. (2000). L'évaluation des fonctions exécutives. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (Tome I, pp. 275-300). Marseille : Solal.
- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & MacDonald, A (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *5*(9), 743-756.
- Vriezen, E. R., & Pigott, S. E. (2002). The relationship between parental report on the BRIEF and performance-based measures of executive function in children with moderate to severe traumatic brain injury. *Child Neuropsychology*, *8*(4), 296-303.
- Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence pour enfants, Quatrième Edition : WISC-IV*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development, 61*(6), 1697-1713.
- Weglage, J., Flinders, B., Ullrich, K., Rupp, A., & Schmidt, E. (1996). Psychosocial aspects in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics, 155*, 101-S104.
- Weglage, J., Grenzebach, M., Pietsch, M., Feldmann, R., Linnenbank, R., Denecke, J., & Koch, H. G. (2000). Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 23*(5), 487-496.
- Weglage, J., Pietsch, M., Denecke, J., Sprinz, A., Feldman, R., Grenzebach, M., & Ullrich, K. (1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 22*(6), 693-705.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology, 15*(2), 221-229.
- White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. D. (2002). Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*(1), 1-11.
- Wu, W., Sheng, D., Shao, J., & Zhao, Z. (2011). Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *Journal of paediatrics and child health, 47*(7), 441-447.
- Yakovlev, P. I., & Lecours A. R. (1967). The myelogenic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp.3-65). Oxford: Blackwell.
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Gaswami (Ed.), *Handbook of childhood cognitive development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Marie CANTON .....  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **07 / 12 / 2017**

# Thèse de Doctorat

## L'Université Bretagne Loire

### Résumé

En raison du risque de perturbation des fonctions exécutives (FE), les recommandations médicales préconisent un suivi systématique du développement neuropsychologique des enfants atteints de phénylcétonurie, diagnostiqués et traités précocement (PCU-TP). En revanche, des divergences existent quant aux modalités pratiques d'évaluation. Ce travail de thèse a pour objectif d'interroger la pertinence de différents outils d'évaluation des FE en regard de la compréhension du phénotype neuropsychologique de ces enfants. Il s'agit d'apporter des préconisations d'évaluation puis de les confronter aux recommandations actuellement en vigueur. Dans ce contexte, 31 enfants PCU-TP ont été évalués à l'aide de tâches exécutives basées sur la performance et d'un questionnaire évaluant les comportements exécutifs à la maison et à l'école. Les résultats confirment la présence de difficultés exécutives par rapport à des enfants contrôles. Les difficultés décrites par l'entourage semblent majorées en regard des troubles observés aux tâches, suggérant que ces deux types d'outil évaluent des aspects exécutifs différents. Ce travail incite à préconiser l'utilisation d'outils variés et complémentaires et justifie la pertinence d'une évaluation plurielle et exhaustive des différentes composantes exécutives. Reste le problème majeur des outils actuellement disponibles. Dans cette perspective, la dynamique pluridisciplinaire associant cliniciens et universitaires est à encourager afin de proposer des outils fiables, permettant une évaluation puis une prise en charge au plus près des difficultés des patients.

**Mots-clés :** PCU / Phénylcétonurie ; Enfants ; Fonctions exécutives ; BRIEF / Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives ; Vie quotidienne.

### Abstract

Due to the risk of the impairment of Executive functions (EF), medical recommendations advocate a systematic follow up of the neuropsychological development for children with early and continuously treated phenylketonuria (ECT-PKU). However, there are discrepancies in the practical modalities of evaluation. This thesis is looking to question the relevance of the different evaluation tools for the EF with regards to the understanding of these children's neuropsychological phenotype. It is about bringing evaluation recommendations and comparing them with the current guidelines. In this context, thirty one children with ECT-PKU have been evaluated with executive tasks based on performance, and with a questionnaire assessing everyday executive functioning at home and at school. The results confirm some executive difficulties compared to control children. The difficulties described by the parents and teachers seem to be increased in relation to the disorders observed during the tasks. This suggests that these two types of tools evaluate different executive aspects. This work recommends the use of varied and complementary tools and it justifies the relevance of a plural and exhaustive evaluation of the different executive components. The major issue of the tools currently available remains. In this perspective, the pluridisciplinary dynamic associating clinicians and scholars is to be encouraged in order to offer reliable tools and thus allowing an evaluation, and a care and support, that are closer and more appropriate to the patient's difficulties.

**Mots-clés :** PKU / Phenylketonuria ; Children ; Executive function ; BRIEF / Behavioral Rating Inventory of Executive Functions ; Everyday life.