

## Déficit en phénylalanine hydroxylase : diagnostic et lignes directrices de prise en charge

Dr Jerry Vockley, PhD<sup>1,2</sup>, Dr Hans C. Andersson<sup>3</sup>, Kevin M. Antshel, PhD<sup>4</sup>, Dr Nancy E. Braverman<sup>5</sup>, Dr Barbara K. Burton<sup>6</sup>, Dianne M. Frazier, PhD, MPH<sup>7</sup>, Dr John Mitchell<sup>5</sup>, Dr Wendy E. Smith<sup>8</sup>, Dr Barry H. Thompson<sup>9</sup> et Dr Susan A. Berry<sup>10</sup> ; pour le Comité thérapeutique de l'American College of Medical Genetics and Genomics (Collège américain de génétique et génomique médicale)

**Clause de non-responsabilité :** ces lignes directrices sont principalement conçues comme une ressource pédagogique destinée aux praticiens afin de les aider à prodiguer des services médicaux de qualité. L'observance de ces lignes directrices est entièrement volontaire et ne garantit pas nécessairement des résultats médicaux positifs. Ces lignes directrices ne doivent pas être considérées comme comprenant tous les examens et tests adéquats ou excluant d'autres examens et tests ayant pour objectif raisonnable d'obtenir les mêmes résultats. Lors de la détermination de la pertinence d'un examen ou d'un test spécifique, le praticien doit appliquer son propre jugement professionnel aux circonstances cliniques spécifiques particulières au patient ou à l'échantillon. Les praticiens sont encouragés à documenter les raisons de l'utilisation d'un examen ou d'un test spécifique, qu'il soit conforme ou non à ces lignes directrices. Il est également recommandé aux praticiens de prendre note de la date à laquelle ces lignes directrices ont été adoptées et de prendre en compte d'autres informations médicales et scientifiques qui seraient disponibles après cette date. Il serait également prudent de tenir compte des intérêts relatifs à la propriété intellectuelle pouvant restreindre la réalisation de certains tests et autres examens.

Le déficit en phénylalanine hydroxylase, traditionnellement appelé phénylcétonurie, entraîne l'accumulation de phénylalanine dans le sang des individus affectés et a été la première erreur innée du métabolisme à avoir été identifiée grâce au dépistage de la population. L'identification et le traitement précoces évitent les séquelles cliniques les plus dramatiques de ce trouble, mais de nouveaux problèmes neurodéveloppementaux et psychologiques sont apparus chez des individus traités depuis la naissance. Il a également été reconnu de manière inattendue qu'un effet toxique de la phénylalanine maternelle élevée sur le développement fœtal s'ajoute au besoin général d'un traitement à vie. Deux conférences importantes parrainées par les National Institutes of Health (Instituts américains de la santé), ayant eu lieu à un intervalle de plus de 10 ans, ont passé en revue l'état des connaissances dans le domaine du déficit en phénylalanine hydroxylase, mais il n'existe pas de recommandations de traitement généralement reconnues. L'objectif de ces lignes directrices est de passer en revue les points forts de la littérature médicale concernant le traitement du déficit en phénylalanine hydroxylase et de développer des recommandations concernant le diagnostic et le traitement de ce trouble. L'examen des données probantes issues de la conférence de consensus originale des National Institutes of Health et une mise à jour récente de l'Agency for Healthcare Research and Quality (Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé) ont été utilisés afin de répondre aux questions essentielles relatives au diagnostic et au traitement du déficit en phénylalanine hydroxylase par un groupe de travail établi par l'American College of Medical Genetics and Genomics. Le groupe a organisé des réunions téléphoniques et en personne pendant une année afin d'examiner ces rapports, de

développer des recommandations et d'identifier les lacunes principales dans nos connaissances de ce trouble.

Et surtout, le traitement du déficit en phénylalanine hydroxylase doit s'effectuer tout au long de la vie, avec l'objectif de contrôler la phénylalaninémie dans l'intervalle 120–360  $\mu\text{mol/l}$ . Le traitement s'est essentiellement appuyé sur le contrôle nutritionnel et l'utilisation d'aliments thérapeutiques à faible teneur en protéines et en phénylalanine est susceptible de demeurer un composant principal du traitement dans un avenir immédiat. La pharmacothérapie du déficit en phénylalanine hydroxylase en est à ses débuts avec un médicament approuvé (la saproptérine, un dérivé du cofacteur de phénylalanine hydroxylase naturel) et d'autres en cours de développement. À terme, le traitement du déficit en phénylalanine hydroxylase sera individualisé avec divers médicaments et autres aliments thérapeutiques disponibles afin de personnaliser le traitement. L'objectif principal du traitement doit être de réduire la phénylalaninémie et toute intervention, y compris médicamenteuse, ou association de thérapies visant à atteindre cet objectif chez un individu, sans autre conséquence négative, doit être considérée comme le traitement adéquat. Il subsiste des lacunes importantes dans notre compréhension des thérapies optimales contre le déficit en phénylalanine hydroxylase, les effets non liés à la phénylalanine de ces traitements et les séquelles à long terme même chez les enfants et les adultes recevant un traitement adéquat.

*Genet Med* publication anticipée en ligne du 2 janvier 2014

**Mots clés :** PCU maternelle ; déficit en phénylalanine hydroxylase ; phénylcétonurie ; saproptérine ; thérapie

Le déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), traditionnellement appelé phénylcétonurie (PCU) en raison de l'accumulation caractéristique de phénylcétones dans l'urine des individus affectés, détient une place importante dans l'histoire en tant que première erreur innée du métabolisme à avoir été identifiée

grâce au dépistage de la population, ouvrant une nouvelle ère dans le diagnostic et le traitement des troubles génétiques. La PCU a d'abord été décrite en 1934 par le médecin norvégien Asbjörn Fölling, mais c'est seulement au milieu des années 1950 qu'un patient atteint de déficit en PAH a été traité avec

J.V. et S.A.B. ont contribué à part égale à ces travaux.

<sup>1</sup>Département de pédiatrie, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis ; <sup>2</sup>Département de génétique humaine, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis ; <sup>3</sup>Hayward Genetics Center, Tulane University Medical School, La Nouvelle Orléans, Louisiane, États-Unis ; <sup>4</sup>Département de psychologie, Syracuse University, Syracuse, New York, États-Unis ; <sup>5</sup>Département de génétique humaine et de pédiatrie, McGill University, Montreal, Québec, Canada ; <sup>6</sup>Département de pédiatrie, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, États-Unis ; <sup>7</sup>Département de pédiatrie, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, États-Unis ; <sup>8</sup>Département de pédiatrie, Maine Medical Center, Portland, Maine, États-Unis ; <sup>9</sup>The American College of Medical Genetics and Genomics, Bethesda, Maryland, USA ; <sup>10</sup>Département de pédiatrie, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, États-Unis. Correspondance : Jerry Vockley ([gerard.vockley@chp.edu](mailto:gerard.vockley@chp.edu))

Soumis le 29 août 2013 ; accepté le 29 août 2013 ; publication anticipée en ligne le 2 janvier 2014. doi:10.1038/gim.2013.157

un régime alimentaire pauvre en phénylalanine (PHE). Bien que ce patient souffrait déjà de troubles du développement irréversibles, une amélioration clinique a été observée et le taux sanguin de PHE a diminué. À la même époque environ, l'anomalie biochimique sous-jacente, la diminution de l'activité de la PAH hépatique, a été identifiée. Le déficit en PAH décrit plus précisément le spectre des phénotypes cliniques allant de la PCU à l'hyperphénylalaninémie et sera donc utilisé tout au long de ces lignes directrices. La tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>) est un cofacteur nécessaire à l'activité de la PAH et des anomalies génétiques rares de la voie de synthèse ou de recyclage de la BH<sub>4</sub> peuvent entraîner un déficit en PAH secondaire et un taux sanguin de PHE élevé. Le traitement de ces anomalies, qui est différent du déficit en PAH et dont la thérapie est très différente, n'est pas examiné dans ces lignes directrices.

Le déficit en PAH présente un spectre de sévérité et différents schémas de classification ont été proposés afin de faciliter sa prise en charge clinique. La forme la plus sévère concerne les individus présentant un déficit enzymatique total et dont le taux sanguin de PHE sans traitement est typiquement > 1200 µmol/l (taux normal moyen : 60 µmol/l) ; ce phénotype est systématiquement appelé « PCU classique ». Il convient de noter que les nourrissons diagnostiqués et traités à un âge précoce peuvent avoir un taux de PHE maximal < 1200 µmol/l et présenter tout de même un déficit en PAH total. En 2000, la déclaration de la conférence pour le développement d'un consensus des National Institutes of Health (NIH) a classé tous les patients dont le taux sanguin de PHE sans traitement était supérieur au taux normal mais inférieur à 1200 µmol/l comme étant atteints d'hyperphénylalaninémie<sup>1</sup>. Ces lignes directrices recommandent une nomenclature unifiée et font donc référence au spectre du déficit en PAH, sans reposer spécifiquement sur le taux sanguin de PHE, bien qu'il soit reconnu que la forme la plus sévère est toujours susceptible d'être appelée « PCU classique » dans de nombreux contextes.

Le dépistage néonatal (DNN) du déficit en PAH s'est répandu en Amérique du Nord et au Royaume-Uni au milieu des années 1960 et dans le reste du monde développé au début des années 1970. Depuis la mise en place du DNN, presque tous les cas de déficit en PAH sont diagnostiqués suite à un test de dépistage néonatal positif, entraînant des gains économiques importants pour la société en plus des bénéfices incontestés pour les individus affectés<sup>2,3</sup>. La thérapie alimentaire impliquant la restriction de la PHE dans l'alimentation et la complémentation avec des mélanges d'acides aminés pauvres en PHE ou sans PHE (aliments thérapeutiques, « laits artificiels ») prévient efficacement le retard mental sévère en cas de déficit en PAH classique non traité. Avec le temps, de légers problèmes intellectuels et neuropsychiatriques peuvent se manifester même avec un traitement. En outre, les patients traités dès les premières semaines de leur vie avec un bon contrôle métabolique initial, mais dont le contrôle est perdu plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte, peuvent présenter des conséquences neuropsychiatriques réversibles et irréversibles. Même les adultes présentant une déficience intellectuelle sévère atteints de déficit en PAH diagnostiqué tardivement montrent des améliorations dans les problèmes de comportement avec la diminution du taux sanguin de PHE<sup>4</sup>. La grossesse représente un problème particulier chez les femmes atteintes de déficit en PAH ; dans la mesure où un taux de PHE élevé est toxique pour le cerveau du fœtus en développement et qu'il entraîne un syndrome de PCU maternelle (en anglais, MPKU) défini, en plus d'autres effets tératogènes.

Le déficit en PAH est un trouble autosomique récessif. Le gène est situé sur le chromosome 12q23.1. Plus de 500 mutations différentes du gène PAH ont été décrites<sup>5</sup> ; la plupart sont des

mutations ponctuelles mais des délétions, des duplications et des insertions ont également été observées. La plupart des mutations faux-sens entraînent un repliement anormal de la protéine PAH, une augmentation du renouvellement de la protéine et/ou une diminution de son activité. Bien que les corrélations entre génotype et phénotype ne soient pas parfaites, le génotype est visiblement le meilleur indicateur clinique de la sévérité du déficit en PAH ; les frères et sœurs ont tendance à avoir des degrés similaires de déficit de l'enzyme et de tolérance à la PHE alimentaire. Chez les hétérozygotes composites, la mutation moins sévère a tendance à déterminer la sévérité clinique de la maladie<sup>6</sup>. Le déficit en PAH est fréquent chez les caucasiens chez qui l'incidence globale est de 1 pour 10 000 naissances viables<sup>7</sup> ; il est particulièrement fréquent en Irlande et en Turquie où l'incidence est respectivement de 1 pour 4500 et de 1 pour 2600.

## MÉTHODES ET PROCESSUS

L'examen des données probantes dans le cadre de ces lignes directrices s'est basé sur deux processus d'évaluation indépendants décrits précédemment. Le premier était la conférence de consensus des NIH qui s'est tenue en 2000<sup>1</sup>. Le second a été réalisé par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) en tant que précurseur à une conférence plus récente des NIH (mars 2012)<sup>8</sup>. Veuillez consulter le **Document complémentaire** en ligne pour plus d'informations. Les questions principales auxquelles l'AHRQ a répondu sont présentées en regard de celles de l'examen des NIH dans le **Tableau 1 complémentaire** en ligne. Afin de compléter l'examen de la littérature, les articles publiés sur MEDLINE entre la date de l'examen de l'AHRQ la plus récente et la date de réunion du groupe de travail (septembre 2012) ont fait l'objet d'une recherche visant à trouver toute référence aux termes PCU ou phénylcétonurie. Quarante-deux références supplémentaires ont été trouvées et passées en revue, en personne, par le groupe de travail. Le groupe de travail a travaillé par téléconférence (de façon hebdomadaire) afin de préparer le résumé des lignes directrices, de discuter des niveaux de preuve et des recommandations initiales. Afin d'élaborer les lignes directrices finales, les membres du groupe de travail se sont réunis en personne afin de passer en revue les précédents documents d'étude des données probantes ainsi que les résumés de la littérature les plus récents après l'examen de l'AHRQ. Afin de formuler des recommandations, chaque composant des lignes directrices a fait l'objet d'une discussion individuelle et une recommandation de consensus concernant ces lignes directrices a été établie sur la base de l'accord de 75 % du groupe de travail.

Le niveau de preuve et les recommandations ont été attribués conformément au Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN ; <http://www.sign.ac.uk/>), un protocole basé sur les données probantes pour l'évaluation de la littérature médicale relative à la thérapie et aux essais cliniques et la classification des recommandations de traitement basées sur cette littérature. À l'exception de l'utilisation de la saproptérine (pour laquelle le niveau de preuve correspond à 1 et un score de recommandation SIGN de A pourrait être attribué), les données probantes disponibles ont principalement un niveau de 3 ou 4 et toutes les recommandations ont un score de C ou D. En raison de l'utilité limitée d'un tel système de notation biaisé pour notre objectif, ces scores ne seront pas davantage mis en avant dans le reste de ce document<sup>9</sup>.

## DNN ET TESTS DE DIAGNOSTIC

### Dépistage néonatal

Avec le développement des tests d'inhibition bactérienne pour la PHE utilisant des échantillons de sang prélevés sur des cartes

de papier filtre pour l'obtention et le transport, il est devenu possible d'établir des programmes de DNN du déficit en PAH<sup>10</sup>. Le dépistage est maintenant effectué par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)<sup>11</sup>. Les concentrations élevées en PHE dans les tâches de sang peuvent être quantifiées dès 24 heures après la naissance et les concentrations en tyrosine (TYR) peuvent être utilisées pour calculer le rapport PHE:TYR. La distinction entre le déficit en PAH et l'acido-aminémie généralisée se fait par détection et quantification d'acides aminés supplémentaires dans le bilan de dépistage. Dans le cadre du DNN de diverses erreurs métaboliques innées, le DNN par MS/MS du déficit en PAH s'est montré rentable<sup>12</sup>.

Bien que le DNN par MS/MS soit bien plus précis pour déterminer le taux sanguin de PHE que les anciennes méthodes de dépistage, la présence d'un taux de PHE élevé n'est pas spécifique et n'indique pas formellement la présence d'un déficit en PAH. La plupart des tests de laboratoire de DNN déterminent leur propre seuil à partir duquel un test est considéré positif et nécessite une évaluation plus approfondie. Une base de données internationale de 133 laboratoires participants signale un seuil de PHE moyen égale à 130  $\mu\text{mol/l}$  (avec un intervalle de 65–234  $\mu\text{mol/l}$ ) et un rapport PHE:TYR > 3 considéré comme anormal<sup>13</sup>. Un taux élevé doit donner lieu à une évaluation approfondie et l'évaluation doit inclure des tests visant à identifier des déficits de la synthèse ou de régénération de la  $\text{BH}_4$ . Des indications supplémentaires concernant le suivi d'un test de DNN anormal de la PHE sont disponibles dans les aide-mémoire (ACT sheets) de l'ACMG destinés aux nouveau-nés avec des algorithmes comportant des tests de confirmation (www.acmg.net).

### Tests de diagnostic

L'analyse des acides aminés plasmatiques est la méthode standard pour confirmer une PHE élevée chez les nouveau-nés dont le DNN est positif. Les échantillons sont généralement prélevés avant l'instauration de la restriction de la PHE alimentaire. L'analyse doit quantifier la PHE, le rapport PHE:TYR et le profil de tous les acides aminés. Dans la mesure où plusieurs jours peuvent être nécessaires avant de connaître les résultats du DNN, les nouveau-nés présentant un déficit en PAH ont en général des concentrations plasmatiques en PHE lors des tests de confirmation qui augmentent par rapport à l'échantillon initial et sont supérieures à la limite supérieure de la normale pour le plasma des nouveau-nés sans indication d'acido-aminémie généralisée<sup>14</sup>.

### Test du déficit en cofacteur

Les troubles de la synthèse et de la régénération de la  $\text{BH}_4$  doivent être évalués chez tous les nouveau-nés présentant une PHE élevée lors du DNN<sup>15</sup>. Il convient de mesurer les ptérides dans les urines ou le sang<sup>16</sup>. Dans la mesure où cela ne permettra pas de détecter tous les troubles du métabolisme de la tétrahydrobioptérine, il convient de mesurer la dihydroptérine réductase dans les érythrocytes d'une goutte de sang total sur papier filtre. Un dosage quantitatif de la néoptérine et de la bioptérine urinaires peut confirmer les résultats obtenus des échantillons sur papier filtre<sup>15</sup>. Les valeurs de référence sont disponibles pour différentes tranches d'âge<sup>17</sup>. Des concentrations et rapports de ptérine anormaux doivent être suivis de tests enzymatiques rapides pour la détection de déficits potentiels en : GTP cyclohydrolase, 1,6-pyruvoyl-tétrahydrobioptérine synthétase, dihydroptéridine réductase ou ptérine carbinolamine-4 $\alpha$ -déshydratase. En outre, il existe d'autres troubles de la voie de génération/régénération de la ptérine qui ne se manifestent pas par une PHE élevée et ne sont pas détectés grâce au DNN tel qu'il est actuellement pratiqué.

### Activité de la PAH

L'activité enzymatique de la PAH est détectable dans les tissus hépatiques et rénaux uniquement et n'est pas appropriée aux tests de dépistage ou de diagnostic.

### Génotypage

Le gène de la PAH humaine est situé sur le chromosome 12q23.1, réparti sur ~100 kb et est composé de 13 exons. Seuls environ 25 % des génotypes de PAH humains sont homoalléliques, ce qui rend les corrélations entre génotype et phénotype difficiles. Plus de 600 mutations ont été décrites (voir <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). Le déficit en PAH est un trouble multifactoriel nécessitant à la fois l'exposition à la PHE alimentaire et le déficit génétique de l'activité de la PAH. Les individus présentant des génotypes de la PAH mutante similaires peuvent avoir des phénotypes disparates. Toutefois, un génotype de la PAH spécifique d'un individu demeure le déterminant principal du phénotype métabolique<sup>18,19</sup>. L'analyse de la mutation doit être obtenue pour tous les nourrissons présentant une PHE élevée afin d'apporter des informations pouvant influencer le degré de restriction de la PHE alimentaire et le potentiel de réponse à la complémentation en cofacteur ( $\text{BH}_4$  ; saproptérine), avec la soumission des résultats dans les bases de données de la PAH<sup>20-23</sup>.

#### POINTS CLÉS

- Aux États-Unis, le DNN du déficit en PAH est maintenant essentiellement réalisé par spectrométrie de masse en tandem.

#### RECOMMANDATIONS

- La quantification des acides aminés sanguins doit être réalisée dans le cadre des tests de diagnostic et du suivi d'un DNN positif ;
- Des tests supplémentaires sont nécessaires pour définir la cause de la phénylalaninémie élevée et doivent inclure l'analyse du métabolisme de la ptérine ;
- Le génotypage de la PAH est indiqué pour améliorer la planification de la thérapie.

### MISE EN PLACE D'UNE THÉRAPIE

Le traitement de la PCU doit être instauré dès que possible, de préférence dans la première semaine de la vie dans le but d'obtenir une phénylalaninémie comprise dans l'intervalle de traitement au cours des 2 premières semaines de la vie. Après le diagnostic, le taux sanguin de PHE doit être diminué dans l'intervalle de traitement désiré dès que possible. En fonction du taux sanguin de PHE initial, la PHE peut être exclue de l'alimentation jusqu'à ce que le taux avoisine l'intervalle de traitement suivi par l'instauration et le titrage d'un régime alimentaire à teneur restreinte en PHE<sup>1</sup>. L'allaitement est souvent possible en association à un lait artificiel. L'introduction précoce d'un traitement nécessite un DNN rapide, un suivi et des tests de diagnostic ; une communication ouverte entre la famille et le médecin traitant ainsi que l'accès aux spécialités médicales appropriées.

Les nourrissons dont la phénylalaninémie est supérieure à 600  $\mu\text{mol/l}$  nécessitent un traitement<sup>24</sup>. De nombreux centres de traitement en Amérique du Nord débutent à présent un traitement à un taux de PHE supérieur ou égal à 360  $\mu\text{mol/l}$  ; toutefois, les données probantes relatives aux résultats cliniques des patients non traités dont la phénylalaninémie est comprise entre 360 et 600  $\mu\text{mol/l}$  sont mitigées, avec certaines études démontrant des résultats normaux et d'autres montrant de légers troubles neurocognitifs<sup>25-28</sup>. Davantage de recherches sont nécessaires afin d'éclairer les décisions concernant le traitement des individus dont le taux de PHE se situe dans cette catégorie. Compte tenu du risque potentiel de conséquences neurocognitives, le



traitement des nourrissons dont le taux sanguin de PHE est en permanence > 360 µmol/l est recommandé après avoir discuté des tenants et aboutissants avec les parents. Même si un seuil d'effets indésirables dû à une phénylalaninémie élevée n'a pas été démontré, le traitement des nourrissons dont le taux de PHE est compris entre 120 et 360 µmol/l n'est pas recommandé, il faut toutefois suivre ces individus au cours des 2 premières années de la vie (au minimum) afin de garantir que ce taux ne s'élève pas avec l'augmentation des apports en protéines. Si le traitement n'est pas nécessaire avant l'âge de 2 ans, la surveillance annuelle ou bisannuelle est appropriée à une évaluation ultérieure.

### THÉRAPIE ALIMENTAIRE

#### Besoins en nutriments en cas de déficit en PAH

La thérapie alimentaire avec une restriction des apports en PHE alimentaire demeure la thérapie standard contre le déficit en PAH, ce qui nécessite une réduction des apports en protéines naturelles et leur remplacement par une source de protéines (mélange d'acides aminés) dépourvue de PHE. Cette thérapie doit être prise en charge par une équipe incluant un médecin et un nutritionniste spécialistes du métabolisme. Les nourrissons chez qui on a récemment diagnostiqué un déficit en PAH doivent bénéficier d'un suivi médical et leur taux sanguin de PHE doit être surveillé fréquemment jusqu'à stabilisation. Dans la mesure où les aliments habituellement consommés comme sources de protéines contiennent d'autres nutriments essentiels, il est important qu'un régime alimentaire modifié en cas de déficit en PAH comporte des sources de tous les autres nutriments nécessaires à une croissance normale et au maintien de la santé. La prise en charge nutritionnelle détaillée en cas de déficit en PAH est décrite dans les recommandations nutritionnelles connexes rédigées par le Genetic Metabolic Dietitians International et Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative<sup>29</sup>. Les apports nutritionnels conseillés pour la population générale sont modifiés pour les individus atteints de déficit en PAH en ajoutant les recommandations spécifiques de la PHE, de la TYR et des protéines (**Tableau 1** ; voir le document connexe du Genetic Metabolic Dietitians International/Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative pour référence). Les larges intervalles donnés pour les apports en PHE respectent l'influence de différents facteurs sur les besoins en PHE, notamment l'activité du déficit en PAH résiduel, l'âge du patient, le taux de croissance, la réponse à la saproptérine, etc. Dans tous les cas, le taux sanguin de PHE est le déterminant final de la modification de l'apport en PHE alimentaire.

#### Aliments thérapeutiques contre le déficit en PAH

À l'exception des formes de déficit en PAH les plus légères, le degré de restriction de la PHE (et des protéines) dans un régime naturel modifié afin d'obtenir une réduction du taux sanguin de PHE entraînera un apport en protéines non approprié à une croissance et une santé normales, à moins de consommer un aliment thérapeutique à base d'acides aminés et sans PHE afin d'apporter un complément en protéines, calories et autres nutriments. Les aliments modifiés à teneur réduite en protéines et les boissons et aliments sans PHE sont médicalement nécessaires aux patients atteints de déficit en PAH et doivent être considérés comme des médicaments. Les produits contenant un mélange d'acides aminés sans PHE sont depuis longtemps le traitement standard du déficit en PAH et sont destinés à répondre aux besoins nutritionnels établis, tout en satisfaisant les besoins et préférences individuels (c.-à-d. goût et consistance). Le glycomacropeptide, sous-produit naturel de l'industrie fromagère, a une teneur en PHE très faible, c'est pourquoi de nombreux aliments thérapeutiques ont récemment été développés en l'utilisant comme source de protéine<sup>30</sup>. La disponibilité d'un éventail de

**Tableau 1** Apport recommandé en PHE, TYR et protéines pour les individus atteints de déficit en PAH d'après GMDI/SERC

Âge	PHE (mg/jour)	TYR (mg/jour)	Protéines <sup>a</sup> (g/kg)
Nourrissons âgés de < 4 ans <sup>b</sup>			
De 0 à < 3 mois <sup>c</sup>	130–430	1100–1300	3–3,5
De 3 à < 6 mois	135–400	1400–2100	3–3,5
De 6 à < 9 mois	145–370	2500–3000	2,5–3
De 9 à < 12 mois	135–330	2500–3000	2,5–3
De 1 à < 4 ans <sup>d</sup>	200–320	2800–3500	≥ 30
De 4 ans à l'âge adulte <sup>e</sup>			
De 4 ans à l'âge adulte	200–1100 <sup>e</sup>	4000–6000	120–140 % des AJR pour l'âge <sup>f</sup>
Grossesse/allaitement <sup>g</sup>			
Trimestre 1	265–770	6000–7600	≥ 70
Trimestre 2	400–1650	6000–7600	≥ 70
Trimestre 3	700–2275	6000–7600	≥ 70
Allaitement <sup>h</sup>	700–2275	6000–7600	≥ 70

ANC, apport nutritionnel conseillé ; GMDI, Genetic Metabolic Dietitians International (Groupe international de diététiciens experts en maladies métaboliques génétiques) ; PAH, phénylalanine hydroxylase ; PHE, phénylalanine ; PCU, phénylcétonurie ; AJR, apport journalier recommandé ; SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (Groupe de travail sur le dépistage néonatal et les maladies génétiques régional du sud-est des États-Unis).

<sup>a</sup>Recommandations concernant les protéines pour les individus consommant des aliments thérapeutiques à base d'acides aminés et sans PHE comme sources de protéines. <sup>b</sup>Les apports recommandés pour les nourrissons et les enfants âgés de < 4 ans concernent les individus atteints d'une forme sévère de déficit en PAH traité uniquement par un régime alimentaire restreint en PHE. Les recommandations concernant les apports énergétiques et hydriques ne diffèrent pas de la population normale. <sup>c</sup>Les besoins en PHE pour les nourrissons prématurés atteints de déficit en PAH peuvent être plus élevés. <sup>d</sup>La tolérance à la PHE est généralement stable à l'âge de 2 à 5 ans dans la mesure où les besoins en PHE sont basés sur une combinaison de la taille (qui augmente avec l'âge) et du taux de croissance (qui diminue avec l'âge). Pour chaque individu, l'apport en PHE est ajusté en fonction de la surveillance fréquente de la phénylalaninémie. <sup>e</sup>L'intervalle des apports en PHE concerne l'intégralité du spectre du déficit en PAH (léger à sévère). <sup>f</sup>Des apports en protéines recommandés supérieurs à l'AJR sont nécessaires afin de favoriser une croissance normale en cas de déficit en PAH. <sup>g</sup>Les recommandations sont légèrement supérieures pour les femmes enceintes âgées de ≤ 19 ans. <sup>h</sup>En ce qui concerne les ANC, il est recommandé que, pour toutes les femmes, les apports nutritionnels lors de l'allaitement soient les mêmes que lors du troisième trimestre de grossesse.

Source : Réf. 29.

produits alimentaires thérapeutiques offre aux patients et à leurs médecins de nombreuses possibilités respectant la restriction en PHE alimentaire ; toutefois, le choix des aliments thérapeutiques peut également avoir des conséquences sur l'état nutritionnel, ce qui augmente la nécessité d'une surveillance étroite.

Les aliments modifiés à teneur réduite en protéine forment une autre catégorie d'aliments thérapeutiques importants pour la prise en charge nutritionnelle du déficit en PAH en tant que source importante de calories et apportent la satiété aux patients consommant des repas à teneur réduite en protéines et restreinte en PHE. La plupart de ces aliments, tels que les plats cuisinés et les pâtes, sont préparés avec des féculents à base de blé et d'autres céréales afin de réduire la teneur en protéines (et en PHE) habituellement dérivées de la farine. Les aliments modifiés à faible teneur en protéines et ressemblant à des aliments à teneur plus élevée en protéines permettent de diversifier l'alimentation et de normaliser l'aspect du régime pauvre en PHE. L'accès à ces aliments à faible teneur en protéines est difficile car leur prix

est plus élevé que leurs équivalents non modifiés et plus riches en protéines et ce coût n'est pas toujours pris en charge par les tiers payeurs.

### Objectifs et surveillance de la thérapie

Le régime contrôlé nécessaire au maintien du taux sanguin de PHE approprié nécessite des modifications fréquentes afin répondre à la croissance, aux étapes de la vie, aux maladies concomitantes et aux comorbidités. Il est important de surveiller les taux sanguins de PHE et de TYR et de vérifier que les autres besoins nutritionnels sont aussi satisfaits<sup>31</sup>. Le statut des acides gras essentiels et des vitamines/minéraux est d'intérêt particulier chez les patients qui consomment des aliments thérapeutiques pouvant ne pas contenir des quantités appropriées à leur cas particulier.

Le taux sanguin de PHE chez tous les patients doit être maintenu dans l'intervalle 120–360 µmol/l. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données probantes suggérant que la normalisation du taux sanguin de PHE est nécessaire, mais un taux compris dans l'intervalle 60–120 µmol/l ne doit pas être considéré « trop faible », en particulier chez un patient dont l'apport en PHE ne fait pas l'objet d'une restriction sévère. La surveillance adéquate du taux sanguin de PHE chez ces patients devrait éliminer tout risque potentiel associé à un taux sanguin de PHE prolongé et faible (< 30 µmol/l). La mesure du taux de PHE dans le sang varie en fonction de la méthode d'analyse utilisée ; par conséquent, il est important d'observer une cohérence dans la méthode de dosage à des fins de comparaison au fil du temps<sup>32</sup>. Les nourrissons chez qui on a récemment diagnostiqué un déficit en PAH doivent être fréquemment suivis par un médecin avec un dosage de la PHE et de la TYR jusqu'à stabilisation de la PHE. Par la suite, le taux sanguin de PHE doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à l'âge de 1 an avec une surveillance accrue pendant les périodes de croissance rapide et les transitions dans le régime alimentaire, telles que l'introduction des aliments solides. Après l'âge d'1 an et jusqu'à l'âge de 12 ans, un prélèvement toutes les deux semaines ou une fois par mois est souvent adéquat. Chez les adolescents et les adultes stables et bien contrôlés, des analyses mensuelles peuvent être appropriées. En outre, le dosage des acides aminés plasmatiques (bilan complet), de la transthyréine, de l'albumine, la formule sanguine complète, le dosage de la ferritine, de la vitamine D 25-OH, de la vitamine B<sub>12</sub>, des acides gras érythrocytaires, des oligoéléments (zinc, cuivre et sélénium), de la vitamine A, un bilan métabolique complet et le dosage de l'acide folique doivent être envisagés lorsqu'une évaluation nutritionnelle formelle suggère des apports alimentaires sous-optimaux ou une dépendance excessive à des aliments thérapeutiques incomplets sur le plan nutritionnel. La minéralisation osseuse peut être sous-optimale en raison d'un apport en calcium trop faible provenant de sources de produits laitiers naturels dans le cadre d'un régime restreint en protéines. L'utilité d'examen par absorptiométrie à rayons X (DEXA) de routine afin de surveiller la densité osseuse n'a pas encore été établie<sup>33</sup>.

### PHARMACOTHÉRAPIE

En 2007, le premier agent pharmacologique pour le traitement du déficit en PAH, le dichlorhydrate de saproptérine, a été approuvé aux États-Unis par la Food and Drug Administration. La saproptérine (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) est une forme synthétique du cofacteur naturellement présent appelé tétrahydrobioptérine<sup>19,34</sup>. Bien qu'ils ne soient pas déficients en tétrahydrobioptérine endogène, certains patients atteints de déficit en PAH présentant une certaine activité enzymatique résiduelle répondent à l'administration de la saproptérine avec une augmentation du métabolisme de la PHE en TYR. Le mécanisme par lequel l'activité de la PAH résiduelle est améliorée n'est pas clair, mais il se peut que la BH<sub>4</sub> agisse comme un chaperon pharmacologique afin d'améliorer le repliement et d'augmenter

la stabilité de la protéine mutante. Environ 25 à 50 % des patients atteints de déficit en PAH répondent à la saproptérine<sup>19,35–37</sup>. Les patients atteints de déficit en PAH léger sont les plus susceptibles de répondre car une quantité de protéine stable est nécessaire au fonctionnement de la saproptérine ; néanmoins, les patients répondeurs sont identifiés même parmi ceux atteints de déficit en PAH total. Le génotype peut prédire la réponse à la saproptérine mais les corrélations entre génotype et phénotype ne sont pas encore parfaites<sup>19</sup>. Par conséquent, tous les patients atteints de déficit en PAH devraient se voir offrir la possibilité d'essayer la thérapie par saproptérine afin d'évaluer leur réponse à l'exception de ceux présentant deux mutations nulles en position *trans*.

La dose quotidienne de saproptérine typiquement administrée varie de 5 à 20 mg/kg. La dose utilisée le plus fréquemment pour l'instauration et l'entretien est de 20 mg/kg<sup>38,39</sup>. Lors des essais cliniques, aucun effet indésirable grave n'a été identifié avec la saproptérine<sup>19,34</sup>. Avant d'instaurer un traitement de routine avec la saproptérine, un dosage doit être effectué afin de déterminer si le patient y répond<sup>39</sup>. Bien que le dosage soit typiquement effectué en Europe lors du diagnostic initial, il ne fait pas partie de la pratique aux États-Unis. Si un dosage doit être effectué au début de la petite enfance, il est recommandé que le taux sanguin de PHE soit d'abord diminué dans l'intervalle 480–600 µmol/l<sup>16</sup>. La saproptérine a été utilisée avant l'âge de 4 ans en cas de déficit en PAH et chez des patients atteints d'anomalies de la synthèse de la bioptérine.<sup>36,40</sup> La réponse à la saproptérine est fréquemment déterminée en obtenant le taux sanguin de PHE de référence le jour de l'instauration du médicament (valeur de référence) et en commençant à administrer au patient une dose quotidienne unique de saproptérine à 20 mg/kg. Le taux sanguin de PHE est de nouveau obtenu à intervalles réguliers, en général à 24 heures, 1 semaine, 2 semaines et dans certains cas à 3 ou 4 semaines. Le dosage à des doses < 20 mg/kg sous-estime le taux de réponse et n'est pas recommandé. Une réduction significative de la phénylalaninémie est attendue chez les répondeurs une fois le traitement instauré avec l'hypothèse que le régime alimentaire reste stable tout au long de la période d'évaluation. Un jugement clinique est requis afin de déterminer ce qui constitue une réduction significative ou bénéfique pour chaque patient, mais une réduction de la PHE de 30 % est souvent citée dans la littérature comme la preuve d'efficacité. La plupart des patients qui répondent à la saproptérine montrent une réduction rapide du taux sanguin de PHE, mais un délai de 2 à 4 semaines est parfois observé. Les patients dont le taux de PHE de référence se situe dans la tranche inférieure de l'intervalle de traitement (180 µmol/l ou moins) montrent rarement une réduction significative du taux sanguin de PHE, même s'ils répondent à la saproptérine. Chez ces patients, la réponse doit être déterminée en ajoutant progressivement de la PHE au régime alimentaire afin de déterminer si une augmentation de la tolérance à la PHE est obtenue, c.-à-d. le maintien d'un faible taux sanguin de PHE en augmentant la PHE alimentaire<sup>41</sup>. Une amélioration des symptômes neuropsychiatriques ou une augmentation de la tolérance à la PHE sans diminution de la phénylalaninémie chez un patient représente une justification suffisante pour poursuivre la thérapie. Pour les patients qui sont en mesure de maintenir le taux sanguin de PHE dans l'intervalle désiré uniquement grâce à un traitement alimentaire, le bénéfice majeur du traitement par saproptérine est qu'il augmente les protéines alimentaires et la tolérance à la PHE chez les patients répondeurs, permettant d'inclure davantage de protéines naturelles dans l'alimentation. Chez certains patients, l'augmentation de la PHE alimentaire peut être importante (deux à trois fois par rapport à la valeur de référence) et a des conséquences sur la qualité de vie. Pour la plupart des patients répondant à la saproptérine, les bénéfices des traitements sont tels que la thérapie à long terme par saproptérine doit être maintenue.

Les acides aminés neutres de grande taille (AANGT) ont été proposés comme traitement du déficit en PAH en raison de leur capacité à inhiber l'absorption de la PHE (qui est un acide aminé neutre de grande taille) entre l'intestin et la barrière hémato-encéphalique. Un seul essai clinique a démontré la réduction de la phénylalaninémie d'environ 40 % suite à la substitution d'un aliment thérapeutique à faible teneur en PHE standard par un autre complété par des AANGT à une dose de 0,5 ou 1,0 g/kg de poids corporel<sup>42</sup>. Des essais à plus grande échelle sont nécessaires afin de confirmer ce résultat, de démontrer un effet sur les symptômes non lié au taux de PHE et de déterminer l'innocuité à long terme. Le traitement par des AANGT est actuellement limité aux patients plus âgés (adolescents et adultes) et doit être évité chez les femmes enceintes en raison de la compréhension limitée de ses effets sur la croissance fœtale et le développement du système nerveux central du fœtus. En outre, les AANGT sont contre-indiqués en monothérapie chez les femmes enceintes car la thérapie par AANGT ne réduit pas suffisamment le taux sanguin de PHE dans l'intervalle qui est sans danger pour le développement fœtal.

Il est probable que d'autres agents pharmacologiques seront finalement disponibles pour traiter la PCU. Le composé le plus proche de l'utilisation clinique est la phénylalanine ammoniolyase conjuguée au polyéthylène glycol (PEG-PAL), dont les essais cliniques de phase III ont débuté en 2013. Il semble efficace dans la réduction du taux sanguin de PHE, même chez les patients dont le régime alimentaire ne comporte absolument aucune restriction. Il est administré sous forme d'injection sous-cutanée quotidienne et métabolise la PHE présente dans le sang par un mécanisme indépendant de la PAH et serait ainsi théoriquement efficace chez tous les patients atteints de déficit en PAH<sup>43</sup>. Des réactions immunitaires ont été signalées dans l'essai de phase II. La phénylalanine ammoniolyase est une enzyme bactérienne qui dégrade la PHE en acide *trans*-cinnamique ; l'acide *trans*-cinnamique et son produit final, l'acide benzoïque, se conjuguent à la glycine et sont excrétés dans l'urine.

À terme, le traitement du déficit en PAH sera individualisé avec divers médicaments et autres aliments thérapeutiques disponibles afin de personnaliser le traitement. L'objectif principal du traitement doit être de réduire la phénylalaninémie et toute intervention, y compris médicamenteuse, ou association de traitements visant à atteindre cet objectif chez un individu, sans autre conséquence négative, doit être considérée comme le traitement adéquat. Les objectifs secondaires doivent inclure l'amélioration de la tolérance à la PHE alimentaire, l'amélioration des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Les effets des traitements adjuvants de la tolérance à la PHE nécessitent une surveillance continue et étroite des signes cliniques et des analyses biologiques.

### POINTS CLÉS

- À l'heure actuelle, la saproptérine est le seul médicament approuvé par la FDA pour le traitement du déficit en PAH et peut permettre de réduire le taux de PHE chez les patients répondeurs ;
- L'expérience avec la saproptérine chez les patients âgés de moins de 4 ans est limitée ;
- La réponse à la saproptérine n'est pas précisément prédite par le génotype et doit donc être documentée par des analyses formelles.

### RECOMMANDATIONS

- Toute association de traitement facilitant l'amélioration du taux sanguin de PHE pour un individu donné est appropriée ; les thérapies peuvent être associées et doivent être individualisées ;
- La réduction de la phénylalaninémie, l'augmentation de la tolérance à la PHE alimentaire ou l'amélioration des symptômes cliniques sont toutes des indications valables en faveur de la poursuite du traitement.

### TRAITEMENT À VIE

De nombreux éléments semblent indiquer que le traitement et le contrôle du métabolisme tout au long de la vie sont essentiels au fonctionnement optimal des individus atteints de déficit en PAH. Bien que le handicap intellectuel ne se présente pas chez les patients bien contrôlés au cours de la petite enfance et de l'enfance, diverses conséquences neurocognitives et psychiatriques indésirables, notamment des troubles de la fonction exécutive et des symptômes psychiatriques tels que l'anxiété, la dépression et des phobies peuvent se développer plus tard dans la vie lors du relâchement du contrôle de la PHE<sup>44-49</sup>. Ces effets tardifs peuvent être handicapants et peuvent avoir des conséquences négatives sur la réussite scolaire et le statut socioéconomique en général<sup>50,51</sup>. En outre, en raison de ces symptômes, il peut être de plus en plus difficile pour un patient atteint de déficit en PAH de revenir au contrôle métabolique, puisque l'observance du traitement nécessite des tâches telles que la planification et l'organisation reposant sur des capacités de fonction exécutive intactes. Par conséquent, il est recommandé que les patients maintiennent leur contrôle métabolique à l'âge adulte. Le spectre clinique du déficit en PAH étant large et les besoins des patients variant considérablement tout au long de la vie, il est essentiel que le traitement soit adapté à chaque patient.

Historiquement, la libéralisation du régime à teneur restreinte en PHE et le relâchement du contrôle de la PHE ont été autorisés. Les informations à présent accumulées concernant les effets d'un taux de PHE élevé sur le fonctionnement cérébral ne rendent plus cette pratique acceptable<sup>52</sup>. Ces lignes directrices recommandent que le taux sanguin de PHE soit maintenu dans l'intervalle 120–360 µmol/l chez les patients de tout âge. Bien que les données probantes des effets nocifs associés à un taux de PHE avec traitement situé dans l'intervalle 360–600 µmol/l soient incohérentes, il n'existe pas de preuves convaincantes selon lesquelles ces taux n'entraînent pas d'effets cliniques. On ne sait pas si les adultes dont le taux de PHE est de 360 à 600 µmol/l sans restriction de la PHE nécessitent un traitement. Grâce à l'amélioration du traitement du déficit en PAH et à la disponibilité d'options thérapeutiques de plus en plus nombreuses visant à faciliter la réduction du taux sanguin de PHE, l'objectif doit être un contrôle prolongé du taux de PHE pour la prochaine génération de patients atteinte de ce trouble.

Les patients atteints de déficit en PAH recevant un traitement au début de leur vie mais chez qui le traitement a été interrompu constituent un défi thérapeutique important. La plupart de ces patients ne sont plus en contact avec un centre médical et ne sont pas conscients d'avoir un trouble pour lequel un traitement à vie est recommandé. Les individus affectés ont une compréhension limitée de la nature du déficit en PAH et manquent de connaissances sur les progrès des traitements nutritionnels et la disponibilité de thérapies pharmacologiques. Ils peuvent aussi souffrir de déficits neurocognitifs importants et ne pas avoir conscience du fait que ces problèmes sont liés à leur diagnostic de déficit en PAH. Ces lignes directrices recommandent que les cabinets médicaux mettent tout en œuvre pour contacter ces patients « perdus de vue » et les encourager à reprendre leur traitement.

Les patients atteints de déficit en PAH traités tardivement et souffrant de trouble cognitif sévère représentent également un défi particulier. Bien qu'il soit peu probable que l'on constatera une amélioration des compétences cognitives, même si le traitement alimentaire réduit avec succès la phénylalaninémie, certaines preuves anecdotiques portent à croire que les patients peuvent montrer des améliorations du comportement, de la symptomatologie psychiatrique et du contrôle des crises<sup>4</sup>.



Par conséquent, un essai de traitement est justifié chez ces patients. On peut, si on le souhaite, effectuer un test de réponse à la saproptérine lorsque le patient consomme un régime alimentaire sans restriction. Si aucune réponse n'est démontrée, ou si des interventions alimentaires sont préférées, des modifications progressives doivent être instaurées jusqu'à ce que la phénylalaninémie soit sous contrôle. Le traitement est recommandé pendant au moins 6 mois avec une surveillance de la phénylalaninémie et une observation minutieuse par les membres de la famille ou les soignants. L'interruption peut être envisagée si aucun bénéfice positif n'est démontré après cette période.

Les jeunes filles et les femmes chez qui aucun traitement n'a été instauré mais dont le taux sanguin de PHE est constamment compris entre 360 et 600  $\mu\text{mol/l}$  doivent bénéficier d'une surveillance et d'une éducation continues, dans la mesure où elles nécessiteront un traitement avant et pendant la grossesse. L'interaction permanente avec les hôpitaux est recommandée afin de réduire l'attrition et de faciliter l'instauration d'un régime alimentaire et d'aliments thérapeutiques en prévision d'une grossesse.

### POINTS CLÉS

- Les patients ayant interrompu le traitement seront susceptibles de présenter des améliorations neuropsychologiques avec la reprise du traitement ;
- Les patients atteints de déficit en PAH traité tardivement ou non traité peuvent bénéficier de l'instauration d'un traitement.

### RECOMMANDATIONS

- Le traitement du déficit en PAH doit se faire tout au long de la vie pour les patients dont le taux de PHE sans traitement est  $> 360 \mu\text{mol/l}$  ;
- Le maintien du taux de PHE avec traitement dans l'intervalle 120–360  $\mu\text{mol/l}$  est recommandé pour les patients de tout âge.

### DÉFICIT EN PAH MATERNEL

Le succès du DNN du déficit en PAH entraînant une amélioration des résultats a conduit à une augmentation du nombre de femmes atteintes de ce trouble donnant naissance à des enfants. Les effets tératogènes de la PHE sur le fœtus en développement, appelé syndrome de MPKU, désignent les effets physiques et cognitifs sur l'exposition du fœtus *in utero* à un taux de PHE élevé, notamment la microcéphalie, un mauvais développement fœtal, des malformations cardiaques congénitales (MCC), des traits faciaux non familiaux et un handicap intellectuel<sup>53</sup>. Depuis l'identification du syndrome de MPKU, des préoccupations ont été exprimées concernant le degré auquel un traitement maternel inadéquat pourrait avoir une influence négative sur les effets sociétaux et économiques positifs de l'identification précoce grâce au DNN<sup>53</sup>. Environ 65 % des mères atteintes de déficit en PAH ont un taux de PHE mal contrôlé avant 8 semaines de grossesse<sup>54</sup>.

### Caractéristiques cliniques

Le handicap intellectuel est la caractéristique principale du syndrome de MPKU, survenant chez  $> 90 \%$  des enfants nés de femmes n'ayant jamais réussi à contrôler leur PHE pendant leur grossesse. Les données relatives à l'étude de la MPKU compilées par l'AHRQ ont identifié un seuil de PHE maternelle à 360  $\mu\text{mol/l}$ , au-dessus duquel il existe une relation linéaire entre le taux de PHE maternelle et la réduction des résultats cognitifs chez la descendance. De nouvelles données probantes sont disponibles concernant les effets indésirables sur le comportement,

notamment des comportements d'externalisation, chez les enfants nés de femmes dont le contrôle de la PHE est sous-optimal pendant la grossesse<sup>55</sup>. La microcéphalie est la malformation fœtale la plus fréquente associée à un taux de PHE maternelle élevé pendant la grossesse. L'incidence de la microcéphalie augmente de 5 à 18 % avec l'obtention du contrôle à 10 semaines de grossesse et augmente uniformément à 67 % si le contrôle de la PHE n'est pas obtenu à 30 semaines de grossesse<sup>56</sup>. L'augmentation du risque de MCC est lié à la période de développement cardiaque du fœtus et au contrôle de la PHE maternelle. Comme le cœur du fœtus se développe avant 8 à 10 semaines de grossesse, une PHE maternelle élevée en permanence ( $> 600 \mu\text{mol/l}$ ) au début de la grossesse est associée à un risque de malformations situé entre 8 et 12 %. Le risque de MCC peut également être accru chez les individus en raison d'un faible apport en protéine et d'une carence en vitamine B12<sup>56</sup>. L'incidence d'un retard de croissance intra-utérin n'augmente pas si le contrôle de la PHE est obtenu à 10 semaines de grossesse ; toutefois elle augmente avec la survenue plus tardive du contrôle de la PHE<sup>57</sup>.

Une attention supplémentaire doit être accordée aux femmes atteintes de déficit en PAH qui ont elles-mêmes eu un mauvais contrôle de la PHE tout au long de leur vie. Un faible QI maternel ( $< 85$ ) est associé à une obtention plus tardive du contrôle de la PHE gestationnelle et à de moins bons résultats pour le fœtus, bien que l'obtention du contrôle de la PHE chez les mères indépendamment de leur QI améliore les résultats du fœtus<sup>57</sup>.

### POINTS CLÉS

- Le développement fœtal est optimal lorsque le taux de PHE maternelle est  $< 360 \mu\text{mol/l}$  avant la conception ;
- Il existe une relation linéaire entre le taux de PHE maternelle  $> 360 \mu\text{mol/l}$  tout au long de la grossesse et le faible QI du fœtus en développement ;
- Un taux sanguin de PHE élevé au cours des 8 à 10 premières semaines de grossesse est associé à une augmentation des MCC et à une mauvaise croissance fœtale.

### RECOMMANDATIONS

- L'obtention d'un taux de PHE maternelle  $< 360 \mu\text{mol/l}$  avant la conception est recommandée.

### Prise en charge au cours de la grossesse

La PHE franchit le placenta et entraîne un taux fœtal plus élevé que le taux dans le sang maternel. Les données actuelles soutiennent un objectif pour le taux de PHE maternelle compris entre 60 et 360  $\mu\text{mol/l}$ , bien que les recommandations internationales indiquent le contrôle de la PHE à un taux  $< 240 \mu\text{mol/l}$ <sup>58</sup>. Même si des études ont montré qu'un taux de PHE faible tel que 100  $\mu\text{mol/l}$  soit sans danger pendant la grossesse, un taux de PHE maternelle constamment faible fait l'objet de préoccupations, en particulier pendant le deuxième et le troisième trimestre, car il pourrait être associé à un risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU)<sup>57</sup>. Les effets indésirables d'un taux de PHE élevé sur le fœtus en développement nécessitent une attention et une intervention accrues pendant la grossesse, avec un accent sur un contrôle optimal avant la conception. Les femmes qui débutent une grossesse sans un contrôle de la PHE approprié nécessiteront un soutien important afin d'atteindre rapidement un taux de PHE compris dans l'intervalle thérapeutique recommandé. Cela peut nécessiter une intervention intensive, notamment une hospitalisation, afin de mettre en place un contrôle nutritionnel. Les médicaments et compléments alimentaires disponibles pour les individus atteints de déficit en PAH ne sont pas tous adaptés

à une utilisation pendant la grossesse. En particulier, les AANGT ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse, dans la mesure où ils ne modifient pas systématiquement le taux sanguin de PHE maternelle. La saproptérine est un médicament de classe C et peut être utilisé pendant la grossesse lorsque les effets de sa non-utilisation l'emportent sur ses effets indésirables potentiels. Il n'existe pas de preuve de tératogénicité et d'effets indésirables sur la grossesse liés à la saproptérine et les signalements isolés d'issues favorables de la grossesse associées à son utilisation sont en augmentation. Compte tenu des effets indésirables connus de la PHE maternelle élevée sur l'issue de la grossesse, ces lignes directrices recommandent que les femmes prenant de la saproptérine et débutant une grossesse se voient offrir la possibilité de poursuivre le médicament, et que les femmes qui pourraient bénéficier de la saproptérine se voient offrir la possibilité de la prendre au cours de la grossesse. Idéalement, la réponse à la saproptérine doit être déterminée avant la grossesse pour éviter des fluctuations du taux de PHE ou la difficulté d'interprétation de la réponse. Les données longitudinales sur l'issue de la grossesse avec et sans utilisation de la saproptérine doivent être collectées (rapport de l'AHRQ)<sup>8</sup>.

Tous les soins prénataux de routine sont recommandés pour les femmes atteintes de déficit en PAH. Un taux de PHE maternelle élevé n'influence pas les valeurs des tests de dépistage de routine des autres maladies dans le sérum maternel. La croissance foetale doit être surveillée tout au long de la gestation. La datation précoce de la grossesse par échographie est recommandée en raison des préoccupations liées au développement ultérieur concernant le ralentissement de la croissance intra-utérine et la possibilité de microcéphalie. Une échographie de dépistage des anomalies foetales est également recommandée. L'échocardiographie foetale doit être réalisée entre 18 et 22 semaines de grossesse. Les exigences concernant la PHE maternelle évoluent de manière significative tout au long de la grossesse et nécessitent des analyses et des ajustements du régime alimentaire fréquents. Une restriction excessive du régime alimentaire doit être évitée dans la mesure où un apport inapproprié en protéines et en calories peut contribuer à l'augmentation du taux de PHE maternelle. Des taux de TYR anormaux n'ont pas été associés à des effets indésirables sur les nourrissons<sup>59</sup>. L'apport en vitamines et minéraux doit être surveillé car les vitamines prénatales prises avec les aliments thérapeutiques dans le cadre du traitement du déficit en PAH peuvent entraîner un apport excessif en vitamine A, qui est associé à des malformations congénitales. La réduction de l'apport en vitamine B<sub>12</sub> peut contribuer à l'augmentation du risque de MCC<sup>56</sup>. Veuillez consulter les documents connexes du Genetic Metabolic Dietitians International pour plus d'informations sur les compléments disponibles et la surveillance recommandée<sup>29</sup>.

Les exigences relatives à la PHE maternelle postpartum diminuent avec l'augmentation des besoins anaboliques du troisième trimestre, et la surveillance métabolique et nutritionnelle étroite doit être poursuivie. L'utilisation d'aliments thérapeutiques peut apporter les calories et protéines supplémentaires nécessaires à l'allaitement (640 kcal/jour et 25 g de protéines/jour). Il n'y a pas de contre-indications à l'allaitement, dans la mesure où les enfants non atteints de déficit en PAH sont capables de métaboliser sans difficulté un taux de PHE légèrement supérieur dans le lait maternel<sup>60,61</sup>.

## RECOMMANDATIONS

- L'utilisation des AANGT n'est pas recommandée pendant la grossesse ;
- La saproptérine est un médicament de classe C et peut être utilisé pendant la grossesse après une discussion portant sur le bénéfice et les risques pour la mère et le fœtus ;
- Les soins prénataux et la surveillance de routine doivent être complétés par une surveillance étroite de la croissance foetale et l'évaluation visant à détecter des MCC chez le fœtus par un groupe expert en grossesses à risque élevé ;
- Les mères atteintes de déficit en PAH peuvent allaiter sans danger ;
- Les mères atteintes de déficit en PAH doivent conserver un régime restreint en PHE, comprenant l'utilisation d'aliments thérapeutiques, après l'accouchement pour des résultats optimaux chez la mère comme chez l'enfant.

## CONSULTATION GÉNÉTIQUE

Le déficit en PAH est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ; les individus affectés héritent de deux mutations du gène *PAH*, une provenant de chaque parent. Il y a un risque de récurrence de 25 % pour un descendant affecté de chaque parent porteur et un risque d'être porteur de 2/3 pour chaque frère ou sœur propre non affecté. Il existe des différences ethniques dans la fréquence de population du déficit en PAH et les estimations de calcul du risque d'être porteur sont disponibles pour différentes populations spécifiques.<sup>7</sup> En raison de la nature dynamique des familles et de problèmes émotionnels, de développement et psychologiques fréquents chez les individus atteints de déficit en PAH, la consultation génétique doit être un processus constant tout au long de la vie.

### Tests génétiques

L'identification des porteurs du déficit en PAH par des tests génétiques est la plus précise lorsque le génotype du membre de la famille affecté est connu et que les tests ciblés pour la mutation familiale connue sont réalisés. Cela peut fournir aux proches une indication précise de leur risque accru d'être porteur ou non. L'analyse de la mutation ciblée ne détectera pas d'autres mutations de la *PAH*. Les tests génétiques pour détecter les porteurs dans la population ne sont pas disponibles à grande échelle, même si plusieurs allèles du déficit en PAH plus fréquents sont inclus dans au moins un des tests de dépistage génétique universel de plus en plus utilisés et disponibles dans le commerce<sup>62</sup>. La consultation génétique est importante afin d'informer les couples de leur risque résiduel.

### Dépistage prénatal

Le dépistage prénatal du déficit en PAH est uniquement disponible grâce à des méthodes utilisant l'ADN. Une importance particulière devrait être accordée au dépistage avant la conception et prénatal (en obtenant le taux sanguin de PHE) pour les femmes ayant déjà un ou plusieurs enfants dont les caractéristiques suggèrent un syndrome de MPKU, ayant immigré de pays où le DNN universel n'est pas pratiqué, nées avant la mise en place du DNN universel dans leur pays ou pour les femmes présentant un handicap intellectuel non expliqué. La détermination des concentrations en PHE et TYR plasmatiques ou du sang total à jeun est largement disponible ; l'interprétation des résultats peut dépendre de facteurs maternels comme la période du cycle menstruel, l'utilisation d'un médicament contraceptif et l'âge gestationnel<sup>63</sup>.



**POINTS CLÉS**

- Le déficit en PAH est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ;
- Il est possible d'effectuer des tests génétiques utilisant l'ADN sur les membres de la famille à risque afin de détecter les porteurs ;
- Il existe des différences ethniques dans l'incidence de la population et la fréquence des porteurs du déficit en PAH ;
- Le dépistage prénatal du déficit en PAH est uniquement disponible grâce à des méthodes utilisant l'ADN.

**RECOMMANDATIONS**

- La consultation génétique doit être mise à disposition en tant que processus continu pour les individus atteints de déficit en PAH et leur famille.

**RÉSULTATS NEUROCOGNITIFS ET PSYCHOLOGIQUES****Intelligence**

Le déficit en PAH non traité est associé à un handicap intellectuel<sup>64</sup>; toutefois, avec les progrès du DNN et du traitement, le déficit en PAH non traité est rare. En revanche, de nombreuses données publiées indiquent une relation inverse entre le taux de PHE et le QI<sup>64</sup>. Les scores de QI chez les individus atteints de déficit en PAH sont principalement liés à l'âge de l'individu lors de l'instauration et de l'interruption du régime alimentaire<sup>65</sup>. Au cours des cinquante dernières années, le QI a été utilisé comme critère d'évaluation principal pour les individus atteints de déficit en PAH, non seulement pour la surveillance du développement cognitif, mais aussi pour l'évaluation de la réponse au traitement<sup>65</sup>. Lors de la Conférence pour le développement d'un consensus sur la PCU des NIH tenue en 2000, une relation inverse entre le QI et le taux de PHE a été décrite ; toutefois, aucune recommandation spécifique n'a été formulée sur la façon d'utiliser le QI dans la surveillance du développement ou l'évaluation de la réponse au traitement<sup>1</sup>. Mais la recommandation du contrôle métabolique à vie par le groupe de consensus en 2000 était basée sur les données démontrant une diminution des scores de QI avec le relâchement de la prise en charge nutritionnelle<sup>66-68</sup>.

La plupart de la littérature portant sur le traitement précoce et continu du déficit en PAH signale des scores de QI compris dans les plages normales ; toutefois, les données pédiatriques suggèrent que même dans ces circonstances, les enfants atteints de déficit en PAH obtiennent des scores de QI six à neuf points inférieurs à leurs frères, sœurs et parents<sup>69,70</sup>. Même au sein d'une population non atteinte de déficit en PAH, les scores de QI ne sont que partiellement corrélés avec les notes scolaires et la réussite académique<sup>71</sup>, et par conséquent, une évaluation approfondie au-delà des tests de QI est nécessaire afin de pleinement définir les résultats cognitifs de la prise en charge et du traitement<sup>69</sup>. En particulier, bien que ces études ne soient pas uniformes, les troubles de la fonction exécutive chez les individus atteints de déficit en PAH sont suffisamment importants pour mériter une attention particulière<sup>27,72-83</sup>.

**Problèmes psychologiques**

Bien que de nombreux individus atteints de déficit en PAH ne fassent pas l'objet de diagnostics de troubles psychiatriques, un taux important de symptômes psychiatriques est fréquent, en particulier l'anxiété et la dépression<sup>65,66,70,84-86</sup>. La sévérité des symptômes est corrélée avec l'augmentation de la PHE et la réduction de la PHE entraîne généralement une amélioration des symptômes. De nombreuses études suggèrent une augmentation de la prévalence des troubles de l'attention et de l'hyperactivité avec déficit de l'attention en cas de déficit en PAH ; jusqu'à 25 % des enfants atteints de déficit en PAH traité de manière précoce reçoivent des médicaments stimulants contre l'hyperactivité

avec déficit de l'attention par rapport à 7 % des enfants atteints de diabète. Il est nécessaire de mieux déterminer les caractéristiques de la prévalence de l'hyperactivité avec déficit de l'attention et d'autres troubles psychiatriques dans le déficit en PAH et d'évaluer la réponse de ces patients à des interventions pharmacologiques et comportementales standard<sup>87-89</sup>. D'autres effets négatifs ont été mis en avant chez les individus atteints de déficit en PAH et leurs familles qui ont été suivis à long terme. Il s'agit notamment de conséquences d'un style d'éducation plus rigide, d'une autonomie tardive pour les adultes affectés et de difficultés à tisser des liens avec d'autres adultes<sup>64,90</sup>. En dépit de ces préoccupations, les patients atteints de déficit en PAH traités de manière précoce et continue peuvent avoir une qualité de vie liée à la santé qui est normale<sup>24</sup>.

**Recommandations relatives aux tests psychologiques**

En raison de l'augmentation du risque de troubles neurocognitifs et psychologiques chez les patients atteints de déficit en PAH, une surveillance régulière de la santé mentale est recommandée. Sur la base d'un groupe de consensus composé de psychologues, des tests psychologiques sont recommandés en tant qu'outils de dépistage visant à identifier les personnes nécessitant une évaluation approfondie<sup>91</sup>. Les tests de suivi doivent être orientés d'après les résultats des tests de dépistage. Voir les recommandations figurant dans le [Tableau 2](#).

**POINTS CLÉS**

- L'intelligence des patients atteints de déficit en PAH traité de façon optimale est dans la plage normale mais inférieure par rapport à celle des frères et sœurs ;
- L'incidence de symptômes psychologiques non intellectuels, en particulier des troubles de la fonction exécutive, est plus importante en cas de déficit en PAH.

**RECOMMANDATIONS**

- Le risque de symptômes neurocognitifs ou psychologiques en cas de déficit en PAH est lié à l'âge de l'instauration du traitement, au taux de PHE tout au long de la vie et à l'observance du traitement. Des tests neuropsychiatriques et cognitifs, adaptés à l'âge, sont nécessaires à l'évaluation adéquate des besoins cliniques ;
- Des évaluations de la santé intellectuelle et mentale appropriées sont un composant important des soins des individus atteints de PCU.

**TRANSITION VERS L'ÂGE ADULTE**

La transition vers l'âge adulte est une période à haut risque pour les individus atteints de déficit en PAH. Comme pour tous les adolescents, les adolescents atteints de déficit en PAH sont confrontés à des défis lors de la maturation, notamment un désir d'indépendance accru, la pression des pairs et des comportements rebelles. Ces difficultés sont augmentées par la nécessité d'une thérapie alimentaire contre leur maladie chronique. Lorsque l'individu doit quitter son environnement médical pédiatrique de confiance et entrer dans un contexte adulte, il y a un risque de perte du contrôle métabolique. Ces patients ont aussi un risque élevé d'être perdus de vue pour le suivi en raison des lacunes dans la transition et de la pénurie de centres de traitement pour adultes. Par conséquent, de nombreux centres pédiatriques continuent à suivre les patients adultes (souvent dans les hôpitaux pédiatriques), ce qui ne contribue pas à l'indépendance. Une autre préoccupation concerne le coût du traitement. Les jeunes adultes font partie de la tranche d'âge la moins bien assurée aux États-Unis<sup>92</sup>. En outre, le coût des aliments thérapeutiques peut ne pas être pris en charge par les plans d'assurance ou d'autres payeurs, ce qui ajoute un fardeau financier important aux patients qui peuvent déjà présenter des

**Tableau 2** Recommandations relatives aux tests psychologiques

Type de test	Tranche d'âge	Test recommandé	Fréquence
Test de développement et intellectuel	< 2,5 ans	Échelle de Bayley du développement du nourrisson et de l'enfant (troisième édition)	Selon l'indication clinique
	2,5–6 ans	Échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire (troisième édition, WPPSI-III) <sup>97,98</sup>	Tous les 3 ans ou selon l'indication clinique
	> 6 ans	Forme abrégée de l'échelle d'intelligence de Wechsler (deuxième édition, WASI-II) <sup>99</sup>	Selon l'indication clinique
Fonction exécutive	> 3 ans	Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF) <sup>100</sup> ; questionnaire auto-administré (11 ans et plus), du parent et de l'enseignant	Au moins tous les 2–3 ans ou selon l'indication clinique
Comportemental/émotionnel	3–18 ans	Échelle d'évaluation du comportement de l'enfant (deuxième édition, BASC-2) <sup>101</sup> ; questionnaire auto-administré (8 ans et plus), du parent et de l'enseignant	Au moins tous les 2–3 ans ou selon l'indication clinique
	Adultes	Inventaire de dépression de Beck (deuxième édition, BDI-II) et/ou inventaire d'anxiété de Beck (BAI) <sup>102,103</sup>	Au moins tous les 2–3 ans ou selon l'indication clinique
Compétences d'adaptation	> 3 ans	Système d'évaluation du comportement adaptatif (deuxième édition, ABAS-II) <sup>104</sup>	Au moins tous les 2–3 ans ou selon l'indication clinique
	Adultes	Système d'évaluation du comportement adaptatif (deuxième édition, ABAS-II)	Selon l'indication clinique

difficultés sur le plan de la fonction cognitive et exécutive, et nuit à leur capacité à naviguer le système de santé. Dans la mesure où un traitement à vie est recommandé, la prise en charge des aliments thérapeutiques par des tiers est essentielle.

Des protocoles établis de transfert vers des centres adultes pour d'autres maladies réduisent efficacement la morbidité, et il existe un ensemble d'outils destinés à la transition des individus atteints de déficit en PAH (<http://newenglandconsortium.org/toolkit/>). La transition doit être un processus progressif débutant dans l'enfance et se terminant au début de l'âge adulte, permettant un transfert progressif des responsabilités aux patients et contribuant au développement de l'autonomie<sup>93</sup>. La mise en place de cliniques destinées aux jeunes adultes ou de cliniques de transition avec des médecins pour patients adultes et pédiatriques peut faciliter ce processus<sup>94,95</sup>. Lors de la transition, il est nécessaire d'insister sur les problèmes liés à la grossesse pour les femmes. Ces derniers doivent faire l'objet d'une discussion avant l'adolescence et être abordés à nouveau chaque année. En l'absence de soins de transition efficaces, la plupart des avantages obtenus grâce à un traitement précoce du déficit en PAH peuvent être perdus.

### POINTS CLÉS

- Les centres de traitement destinés aux adultes sont idéaux pour les patients plus âgés mais ne sont pas disponibles dans de nombreuses régions ;
- Les programmes de transition destinés aux adolescents atteints de déficit en PAH doivent contribuer à l'indépendance.

### RECOMMANDATIONS

- Le traitement à vie nécessite une assurance médicale afin de prendre en charge les médicaments et les aliments thérapeutiques indépendamment de l'âge.

### ORIENTATIONS FUTURES

Le déficit en PAH fait partie des erreurs innées du métabolisme les plus étudiées et sert de paradigme pour la prise en charge de maladies similaires, avec d'énormes progrès réalisés au niveau de la compréhension de ce trouble et de son traitement au cours des dernières décennies. Les nouveau-nés asymptomatiques sont maintenant diagnostiqués et traités avec succès et les modalités de traitement se développent avec notamment des interventions

pharmacologiques. En outre, davantage d'enfants sont passés à l'âge adulte, avec une carrière et une famille. Toutefois, puisque la cohorte initiale d'adultes traités atteint maintenant la cinquantaine, nous avons encore beaucoup à apprendre sur le déficit en PAH chez les individus âgés.

Le déficit en PAH est maintenant reconnu comme ayant un spectre de sévérité comportant de multiples facteurs conduisant au résultat final. Le « changement de paradigme » dans notre regard sur les maladies génétiques et leur traitement a débuté avec le déficit en PAH, mais il reste encore du chemin à parcourir<sup>96</sup>. À l'avenir, de meilleurs outils et stratégies seront nécessaires afin d'optimiser les soins des individus et d'améliorer les résultats à long terme. De meilleurs biomarqueurs sont également nécessaires pour surveiller la thérapie et prédire les résultats. Les traitements actuels et futurs doivent non seulement être évalués pour leur capacité à réduire la PHE mais aussi pour leurs effets sur l'amélioration de la qualité de vie pour les individus affectés et leur famille. D'autres études sur le traitement des individus dont le déficit en PAH se manifeste sous sa forme la plus légère du spectre sont nécessaires pour définir les risques liés à un taux sanguin de PHE compris dans l'intervalle 360–600 µmol/l. Il est essentiel pour les cliniciens, les scientifiques, les assureurs et les agences réglementaires de reconnaître les défis uniques de l'évaluation des nouveaux traitements des maladies rares, telles que le déficit en PAH, et de développer de nouvelles méthodes d'évaluation de ces interventions. Un accent supplémentaire sur la compréhension de la relation entre le génotype et le phénotype et les facteurs modifiant le déficit en PAH permettra d'individualiser la thérapie. De nouvelles thérapies, notamment la thérapie génique et la greffe d'hépatocytes, ont montré une certaine efficacité chez l'animal ou des essais limités chez l'homme mais nécessitent un développement et une validation plus approfondis pour une utilisation clinique de routine. Un traitement d'association comprenant des agents nutritionnels et pharmacologiques est susceptible de devenir la norme dans le déficit en PAH. La phénylalaninémie est actuellement la « norme de référence » pour la surveillance du traitement mais est loin d'être le principal organe d'intérêt (le cerveau). Une surveillance en temps réel en milieu hospitalier offrirait la possibilité de faire participer activement les patients à leurs propres soins. Des efforts

doivent être mis en œuvre pour améliorer la compréhension du mécanisme de neurotoxicité lié à un taux élevé de PHE. Des données sur le contrôle optimal sont nécessaires afin d'éviter des séquelles non désirées à l'âge adulte. L'intervalle de PHE cible < 360 µmol/l à l'adolescence et à l'âge adulte nécessite une validation approfondie grâce à la collecte constante de données cliniques à long terme et de données axées sur les patients.

## DOCUMENT SUPPLÉMENTAIRE

Un document supplémentaire est lié à la version en ligne de l'article sur <http://www.nature.com/gim>

## REMERCIEMENTS

Le groupe de travail sur les lignes directrices tient à remercier le Dr Paul Coates et Kathryn Camp de l'Office of Dietary Supplements (Bureau des compléments alimentaires) des National Institutes of Health et de l'American College of Medical Genetics and Genomics pour leur soutien logistique.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

J.V., H.C.A., J.M. et B.K.B. ont participé à et reçu des financements de recherche pour des essais cliniques sur le déficit en PAH. H.C.A. fait partie du comité consultatif pour le registre de patients sur la saproptérine post-commercialisation PKUDOS. B.K.B. travaille comme consultante pour et fait partie de comités consultatifs de BioMarin Pharmaceuticals. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. et S.A.B. n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt lié à ces lignes directrices.

## BIBLIOGRAPHIE

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th ed.* McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindegren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Oxford Press: New York, NY; 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice— comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevost M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:1:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. 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. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
- Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.



37. Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.
38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stermerdink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.

88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1): S64–S67.
90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

## **Documentation complémentaire en ligne**

### **MÉTHODES ET PROCESSUS**

L'examen des données probantes dans le cadre de ces lignes directrices s'est basé sur deux processus d'évaluation décrits précédemment. Le premier était une conférence de consensus des National Institutes of Health (Instituts américains de la santé, NIH) qui s'est déroulée en 2000<sup>1</sup>. Lors de cette conférence, une recherche stratégique de la littérature MEDLINE a été réalisée en incluant la littérature de janvier 1980 à juillet 2000. 3394 références ont été passées en revue et cinq questions principales ont été étudiées (Tableau 1). Le deuxième examen a été réalisé par l'Agency for Healthcare Research and Quality (Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé, AHRQ) en tant que précurseur à une conférence des NIH plus récente (mars 2012)<sup>8</sup>. Pour l'examen de l'AHRQ, une recherche complète de la littérature a été effectuée avec des sources de données comprenant MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology, le Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), la National Agricultural Library (AGRICOLA) et les références bibliographiques des études incluses. La « littérature grise » a également été prise en compte. Les études publiées en anglais avant août 2011 ont été incluses, mais celles comportant moins de 10 individus, les cas individuels signalés et les études sans pertinence vis-à-vis du traitement du déficit en PAH ou du taux de PHE et des mesures de la cognition (quotient intellectuel [QI] ou domaines principaux de la fonction exécutive) ont été exclues. Les questions principales auxquelles l'AHRQ a répondu sont présentées en regard de celles de l'examen des NIH dans le Tableau 1 complémentaire en ligne.



Afin de compléter l'examen de la littérature, les articles publiés sur MEDLINE entre la date de l'examen de l'AHRQ la plus récente et la date de réunion du groupe de travail (septembre 2012) ont fait l'objet d'une recherche visant à trouver toute référence aux termes PCU ou phénylcétonurie. Quarante-deux références supplémentaires ont été trouvées et passées en revue, en personne, par le groupe de travail.

Les membres du groupe de travail sur les lignes directrices ont été auto-désignés et ont mentionné tout conflit d'intérêt avec le bureau d'administration de l'American College of Medical Genetics and Genomics (Collège américain de génétique et génomique médicale, ACMG). Le groupe de travail a travaillé par téléconférence (de façon hebdomadaire) afin de préparer le résumé des lignes directrices, de discuter des niveaux de preuve et des recommandations initiales. Afin d'assembler les lignes directrices finales, les membres du groupe de travail se sont réunis en personne afin de passer en revue les précédents documents d'étude des données probantes ainsi que les résumés de la littérature les plus récents après l'examen de l'AHRQ. Afin de formuler des recommandations, chaque composant des lignes directrices a fait l'objet d'une discussion individuelle et une recommandation de consensus concernant ces lignes directrices a été établie sur la base de l'accord de 75 % du groupe de travail.

Le niveau de preuve et les recommandations ont été attribués conformément au Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN ; <http://www.sign.ac.uk/>), un protocole basé sur les données probantes pour l'évaluation de la littérature médicale relative à la thérapie et aux essais cliniques et la classification des recommandations de traitement basées sur cette littérature. Ce processus est efficace pour l'examen des études à grande échelle de troubles relativement communs pour lesquelles une population de

patient suffisante est disponible pour réaliser des essais randomisés contrôlés par placebo (ERC). La méthodologie SIGN n'est pas utile lors de l'étude de troubles rares et très rares tels que les erreurs innées du métabolisme (notamment le déficit en PAH) en raison de la rareté des patients et des difficultés éthiques liées aux ERC<sup>9</sup>. À l'exception de l'utilisation de la saproptérine (pour lequel le niveau de preuve correspond à 1 et un score de recommandation SIGN de A pourrait être attribué), les données probantes disponibles ont principalement un niveau de 3 ou 4 et toutes les recommandations ont un score de C ou D. En raison de l'utilité limitée d'un tel système de notation biaisé pour notre objectif, ces scores ne seront pas davantage mis en avant dans le reste de ce document.

**Tableau 1 complémentaire. Comparaison des questions principales lors de l'examen de la littérature**

Conférence de consensus des NIH en 2000 <sup>1</sup>	Examen de l'AHRQ en 2012 <sup>8</sup>
<p>1a. Quelles sont l'incidence et la prévalence du déficit en PAH et d'autres formes d'hyperphénylalaninémie ?</p> <p>1b. Que connaît-on de la variabilité génétique et clinique ?</p>	Introduction
<p>2a. Quelles stratégies de dépistage néonatal sont disponibles pour le diagnostic ?</p> <p>2b. Quelle est l'efficacité de ces stratégies ?</p> <p>2c. Quelles économies sont générées par le dépistage et le traitement ?</p>	<p>1a. Quelles sont les données probantes selon lesquelles un taux de PHE spécifique est optimal pour minimiser et éviter des troubles cognitifs chez les individus atteints de déficit en PAH ?</p> <p>1b. Quelles sont les données probantes selon lesquelles différents taux de PHE cibles sont appropriés pour minimiser ou éviter des troubles cognitifs chez différents groupes d'âge ?</p>
<p>3a. Quels régimes de traitement sont utilisés pour prévenir les effets indésirables du déficit en PAH ?</p> <p>3b. Que sait-on de l'efficacité de ces traitements et stratégies de prise en charge dans l'ensemble ?</p> <p>3c. Que sait-on de l'impact de l'efficacité sur des variables telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la période d'instauration d'un traitement nutritionnel médical ;</li> <li>• le taux de PHE à différents âges ;</li> <li>• les méthodes visant à améliorer l'observance nutritionnelle ;</li> <li>• la durée de la prise en charge nutritionnelle ; et</li> <li>• les régimes alimentaires pour les femmes en âge de procréer et les autres adultes ?</li> </ul>	<p>2. Quelle est l'efficacité comparative de la complémentation en saproptérine avec intervention nutritionnelle par rapport à l'intervention nutritionnelle seule pour tous ces critères d'évaluation ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures de la cognition (notamment la fonction exécutive) ?</li> <li>• Qualité de vie ?</li> <li>• Statut nutritionnel ?</li> </ul> <p>3. Quelle est l'efficacité comparative de la BH<sub>4</sub> avec intervention nutritionnelle par rapport à l'intervention nutritionnelle seule chez les femmes enceintes atteintes de PCU sur l'état de santé de leurs nourrissons, notamment la prévention des troubles neurologiques, de la microcéphalie et des malformations cardiaques ?</p>
<p>Sur la base de ces informations :</p> <p>4a. Quelles sont les stratégies recommandées pour le dépistage et le diagnostic néonatal optimal ?</p> <p>4b. Quelles sont les stratégies</p>	<p>4a. Quelle est l'efficacité comparative de la complémentation en AANGT avec intervention nutritionnelle par rapport à l'intervention nutritionnelle seule pour tous ces critères d'évaluation ?</p>



<p>recommandées pour la prise en charge et le suivi du déficit en PAH tout au long de la vie ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures de la cognition (notamment la fonction exécutive) ?</li> <li>• Qualité de vie ?</li> <li>• Statut nutritionnel ?</li> </ul> <p>4b. En quoi l'efficacité comparative diffère-t-elle dans les sous-groupes suivants atteints de déficit en PAH ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nourrissons</li> <li>• Enfants âgés de 2 à 12 ans</li> <li>• Adolescents âgés de 13 à 21 ans</li> <li>• Adultes âgés de &gt; 21 ans</li> </ul>
	<p>5. Quelle est l'efficacité comparative de la complémentation en AANGT avec intervention nutritionnelle par rapport à l'intervention nutritionnelle seule chez les femmes enceintes atteintes de déficit en PAH pour les critères d'évaluation suivants ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prévention des troubles neurologiques</li> <li>• microcéphalie</li> <li>• malformations cardiaques ?</li> </ul>
	<p>6. Quels sont les effets nocifs, notamment les effets indésirables, associés à l'utilisation de la BH<sub>4</sub> ou des AANGT chez les individus atteints de déficit en PAH ?</p>
	<p>7. Quelles sont les données probantes de l'efficacité de l'ajout de la saproptérine ou des AANGT à l'intervention nutritionnelle afin d'influencer les résultats des sous-groupes de patients ?</p>