



Filière G2M

Maladies Héréditaires du **M**étabolisme

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Nom de la maladie rare**

Phénylcétonurie

Filière Maladies Rares G2M

Mai 2018

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse.....	5
1 Introduction.....	6
1.1 Objectif	6
1.2 La phénylcétonurie	6
1.3 Méthodes	8
2 Évaluation initiale	8
2.1 Objectifs principaux	8
2.2 Professionnels impliqués	8
2.3 Diagnostic et prise en charge initiale	8
3 Prise en charge thérapeutique.....	12
3.1 Objectifs	12
3.2 Professionnels impliqués	12
3.3 Les objectifs du traitement	13
3.4 Le niveau de contrôle métabolique	13
3.5 Les différentes modalités thérapeutiques	14
3.6 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	22
3.7 La prise en charge des patients diagnostiqués tardivement	23
4 Suivi.....	24
4.1 Objectifs	24
4.2 Professionnels impliqués	24
4.3 Modalités générales	24
4.4 4.4 Suivi du développement neuropsychologique	27
4.5 4.5 La grossesse chez la femme PCU et HMP	27
4.6 Qualité de vie	30
Annexe 1. Modalités pratiques de réalisation du test au BH4.	31
Annexe 2. Conduite à tenir devant un dépistage néonatal positif pour hyperphénylalaninémie	32
Annexe 3. Réalisation et interprétation du test de charge au BH4 après la période néonatale	33
Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques remboursables (ordonnances AGEPS avril 2018)	34
Annexe 5 : Exemple d'ordonnance type pour la prescription des aliments hypoprotidiques	37
Annexe 6. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	37
Annexe 7. Références.....	39

Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et des associations de patients.....	47
Annexe 9. Associations de patients	49

Liste des abréviations

AA	Acide aminé
AAN	Acides aminés neutres
AAE	Acides aminés essentiels
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANC	Apports nutritionnels conseillés
BH4	Tétrahydrobioptérine
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DADFMS	Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DHPR	Dihydroptéridine réductase
EFP	Embryofœtopathie phénylcétonurique
HAS	Haute Autorité de Santé
HMP	Hyperphénylalaninémie modérée permanente
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
Phé	Phénylalanine
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QOL	Qualité de vie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Tyr	Tyrosine

Synthèse

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation d'un acide aminé, la phénylalanine (Phé) en un autre acide aminé, la tyrosine (Tyr). Le déficit entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est toxique pour le cerveau.

La PCU représente les formes nécessitant un traitement (taux de Phé sans traitement ni régime $>360 \mu\text{mol/L}$ [$>6 \text{ mg/dL}$]) alors que les formes modérées (taux de Phé $<360 \mu\text{mol/L}$ [$<6 \text{ mg/dL}$]) appelées hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) n'ont besoin que d'une simple surveillance.

La PCU est dépistée à la naissance chez tous les enfants par la mesure du taux sanguin de phénylalanine sanguine à 3 jours de vie, via le dépistage néonatal. Depuis le début des années 70, plus de 2000 patients ont été dépistés et traités depuis la naissance.

Il faut savoir rechercher la PCU chez des patients non dépistés atteints d'un retard du développement psychomoteur, de traits autistiques, surtout si ceux-ci sont accompagnés de troubles cutané-phanériens (dépigmentation, cheveux clairs, eczéma). du fait de l'embryofoetotoxicité de taux élevés de Phé, il faut également rechercher la PCU chez les femmes non dépistées qui ont des enfants présentant une microcéphalie, une hypotrophie et diverses malformations (en particulier cardiaques) associées à un retard du développement psychomoteur.

La prise en charge initiale devra systématiquement éliminer un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de la PAH.

Le diagnostic repose sur la présence d'une hyperphénylalaninémie isolée. Il peut être confirmé par l'étude moléculaire.

Grâce au dépistage néonatal et à l'instauration d'un traitement précoce, le devenir de ces patients est normal.

La prise en charge thérapeutique repose sur la baisse des taux de Phé, soit par un régime diététique contrôlé en phénylalanine, soit par un traitement médicamenteux (saproptérine) soit par une combinaison de ces deux approches thérapeutiques.

Ce traitement réalisé sous la supervision d'une équipe médico-diététique spécialisée doit permettre de maintenir les taux de Phé dans les taux cibles pour l'âge : contrôle strict ($120 - 360 \mu\text{mol/L}$ [$2 - 6 \text{ mg/dL}$]) jusqu'à l'âge de 12 ans et $< 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) par la suite. Des taux $< 900 \mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) sont acceptables chez les adultes qui n'ont aucun retentissement clinique et chez qui la reprise du traitement est difficile à observer.

Tout patient PCU doit bénéficier d'un suivi régulier comprenant le contrôle des taux de phénylalanine ainsi qu'un bilan nutritionnel et métabolique annuel. L'étude du statut osseux et un bilan neuropsychologique doivent faire partie, si possible, du suivi systématique de ces patients.

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) en cas de grossesse sans contrôle strict des taux de Phé. Ce risque peut être évité grâce à la mise en place d'un contrôle strict des taux de Phé dès la période préconceptionnelle et jusqu'à l'accouchement.

Les patients PCU doivent être suivis dans des centres de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme ou dans des centres régionaux liés aux centres de dépistage néonatal habitués à cette pathologie.

1 Introduction

1.1 Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce protocole de soins pourra être rempli par le pédiatre hospitalier spécialiste jusqu'à l'âge de 16 ans. A partir de 16 ans, ce protocole devra toujours être signé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIRES remplie, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS.

Ce PNDS est limité à la phénylcétonurie (PCU) par déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de phénylcétonurie.

1.2 La phénylcétonurie

1.2.1 Définition

La PCU est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une amino-acidopathie entraînant l'accumulation de phénylalanine (Phé) notamment dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), situé sur le chromosome 12, qui assure la conversion de la Phé en Tyrosine (Tyr).

Le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Il reste difficile pour les patients non dépistés qui peuvent avoir une présentation clinique très variable. Ce diagnostic est basé sur le dosage de la concentration en phénylalanine sur sang total exprimée selon les laboratoires en mg/dL ou $\mu\text{mol/L}$ ($1 \text{ mg/dL} = 60 \mu\text{mol/L}$).

Un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine ou BH4 (le cofacteur de la PAH), ainsi que les autres diagnostics différentiels, doivent être systématiquement éliminés avant d'affirmer le déficit en PAH.

1.2.2 Épidémiologie

La prévalence de la maladie varie en fonction des ethnies. Elle varie de 8 (Japon) à 385 (Turquie) cas par million d'habitants. En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. Environ 33 600 000 nouveaux nés ont bénéficié du dépistage en France entre 1972 et 2016. Au cours de cette période, 2043 PCU et 1357 hyperphénylalaninémies modérées permanentes (HMP) ont été dépistées.

Ceci donne une fréquence moyenne de 1/16 468 naissances pour la PCU et de 1/9 895 si l'on inclut les HMP. Cette fréquence varie selon les régions. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. La fréquence des hétérozygotes est variable en fonction des ethnies. En France, cette fréquence est estimée à 1/65.

1.2.3 Physiopathologie

La Phé est un acide aminé essentiel (AAE) dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation. Ces apports doivent satisfaire les besoins pour le métabolisme de la Phé qui est indispensable à la synthèse de la tyrosine et à la synthèse des protéines de l'organisme. Le taux de Phé est constant quel que soit l'âge ($58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$). Les besoins physiologiques en Phé chez l'homme varient peu avec l'âge.

Dans la PCU il existe un déficit de la transformation de la Phé en Tyr. Le taux de Phé sérique augmente au prorata de la sévérité du déficit enzymatique. En conséquence, les patients atteints de PCU ne peuvent tolérer qu'une quantité restreinte de Phé journalière. L'augmentation des taux sanguins de Phé entraînent une augmentation des taux cérébraux, responsable de la symptomatologie clinique. La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes :

Plusieurs métabolites toxiques s'accumulent dans le cerveau, essentiellement la Phé elle-même mais aussi des métabolites secondaires (phényllactate, phénylpyruvate et phénylacétate). Le déficit en PAH est responsable d'un déficit en Tyr qui devient un AA essentiel. Or la Tyr est le précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline qui vont devenir déficitaires. Le déficit en Tyr entraîne également un déficit en mélanine qui va engendrer les anomalies cutanées et phanériennes observées dans les PCU non traitées.

La Phé entre en compétition avec les autres AA neutres pour pénétrer dans le cerveau car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). L'hyperphénylalaninémie est donc responsable d'un déficit intracérébral en AA neutres, en particulier de la Tyr et du tryptophane (Trp), précurseurs de nombreux neurotransmetteurs. Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs.

Un défaut de myélinisation a également été mis en évidence. Les mécanismes responsables sont multiples : anomalies du stress oxydant, déficit en Coenzyme Q10, activation de gènes intracérébraux par la Phé et surtout anomalies des neurotransmetteurs liés aux déficits des systèmes sérotoninergique, catécholaminergique et glutamatergique.

Les lésions neurologiques sont initialement réversibles. Ce n'est qu'après une exposition chronique à des taux de Phé élevés que ces lésions deviennent irréversibles.

Comme dans de nombreuses maladies métaboliques, il n'y a pas de stricte corrélation entre le génotype et le phénotype et il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients PCU auraient une intelligence normale sans traitement. L'histoire naturelle de la PCU peut être modifiée par l'influence de gènes modificateurs. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phé dont les taux sanguins ne sont qu'un reflet infidèle.

1.2.4 Classification

On distingue deux formes de déficits en PAH selon les taux de Phé obtenus sous une alimentation normale pour l'âge :

- La PCU (taux de Phé $> 360 \mu\text{mol/L}$ [$> 6 \text{ mg/dL}$]) qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime contrôlé en Phé et/ou traitement par BH4) :
- L'HMP (taux de Phé $120- 360 \mu\text{mol/L}$ [$2-6 \text{ mg/dL}$]) ne nécessitant qu'une surveillance.

En réalité, il existe un continuum allant des formes les plus modérées aux plus sévères. De plus, certaines hyperphénylalaninémies peuvent être transitoires, leur mécanisme suspecté est une immaturité hépatique entraînant un déficit temporaire de la PAH qui peut persister quelques semaines à quelques mois.

Le taux de Phé à la naissance dépend du déficit enzymatique mais également du niveau de catabolisme du nouveau-né. Par conséquent, il ne permet pas de classer définitivement les nouveau-nés en PCU ou HMP, surtout pour les formes frontalières avec des taux autour de $360 \mu\text{mol/L}$. La surveillance des taux au cours des deux premières années (incluant la diversification alimentaire au cours de laquelle les apports protéiques vont augmenter) permettra de classer l'enfant en PCU ou HMP.

1.2.5 Évolution et pronostic

L'évolution naturelle de la PCU se fait vers l'installation de troubles neurologiques graves et irréversibles. Le dépistage néonatal permet un traitement précoce qui seul, assure un développement normal.

Les patients porteurs d'HMP ont un devenir normal et ne nécessitent pas de traitement tant que les taux de Phé restent inférieurs à 360 µmol/L [6 mg/dL] et < 600 µmol/L [10 mg/dL] après 12 ans. Le pronostic des patients est excellent lorsque le traitement est débuté dès la période néonatale (ce qui justifie son dépistage néonatal) et lorsque le traitement et la surveillance sont maintenus tout au long de la vie.

1.3 Méthodes

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et s'appuie en particulier sur le consensus européen publié en 2017. Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic à partir du dépistage néonatal
- Etablir la conduite à tenir en fonction des types de déficits en PAH
- Définir les indications thérapeutiques
- Etablir le niveau de contrôle métabolique souhaité
- Etablir un protocole de surveillance

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés.

Les professionnels impliqués sont les suivants :

- Praticiens et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 5).
- Pédiatre, médecin traitant ou médecin de PMI.
- Généticien
- Diététicien
- Pharmacien
- Biologiste
- Infirmier, psychologue, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient.

2.3 Diagnostic et prise en charge initiale

2.3.1 Diagnostic issu du dépistage néonatal

Le diagnostic est établi grâce au dépistage néonatal systématique de la PCU basé sur le dosage de la Phé à partir d'un prélèvement sanguin réalisé sur un carton buvard entre 48 et 72h de vie. Avec les techniques actuelles, le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de Phé est supérieur à 180 µmol/L [3mg/dL]. La prise en charge immédiate dépend du niveau de Phé.

Schématiquement, deux situations sont possibles :

- Lorsque le taux de Phé est compris entre 180 et 360 µmol/L [3 – 6mg/dL], un prélèvement de contrôle est réalisé. Si le taux de contrôle est inférieur à 180 µmol/L, le dépistage est classé comme négatif. En revanche, si le taux de Phé reste supérieur à 180 µmol/L, le dépistage est considéré comme positif et le nouveau-né rejoint le groupe des enfants pris en charge médicalement (cf situation suivante).
- Lorsque le taux de Phé est supérieur à 360 µmol/L [6mg/dL] au dépistage ou entre 180 et 360 µmol/L [3-6mg/dL] au contrôle, le centre de dépistage néonatal prévient le médecin référent

de la zone géographique concernée pour une prise en charge immédiate de l'enfant qui bénéficiera des examens suivants :

- ▶ Contrôle du taux de Phé.
- ▶ Profil des ptérides urinaires et mesure de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine pour dépister une anomalie du métabolisme du BH4. Ces prélèvements doivent être réalisés avant la prise de BH4 pour le test néonatal.
- ▶ Bilan hépatique et chromatographie des acides aminés (AA) plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie
- ▶ Génotypage
- ▶ Test au BH4 si le taux de contrôle est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL].

Ces examens sont le plus souvent réalisés au cours d'une hospitalisation ou selon l'organisation locale, en hôpital de jour ou en consultation externe (Annexe 2). Ils doivent être réalisés en urgence (les nouveau-nés doivent être idéalement vus le jour même du dépistage positif et de l'appel téléphonique) si le taux est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) et sans urgence dans le cas contraire. L'annonce du diagnostic comprendra une information sur la maladie, sa prise en charge et les modalités de l'éducation thérapeutique qui sera mise en place.

L'évolution du panel de pathologies incluses dans le programme de dépistage néonatal français va amener l'introduction de la spectrométrie de masse en tandem et donc un changement de la méthode de mesure de la Phé. Ce changement méthodologique entraînera une modification de la distribution des valeurs de Phé et donc des seuils de Phé utilisés. Selon les données de la littérature, le seuil de dépistage qui devrait être utilisé serait probablement autour de 120 $\mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]. Ce seuil de dépistage devra être affiné lors du déploiement de cette technologie.

2.3.2 Diagnostic différentiel des hyperphénylalaninémies néonatales

▶ Les maladies héréditaires du métabolisme

Les déficits du métabolisme du BH4

Les déficits de synthèse ou de recyclage du BH4 doivent être systématiquement recherchés devant toute hyperphénylalaninémie (néonatale ou non). Ces déficits entraînent une augmentation de la phénylalanine mais également des déficits en neurotransmetteurs cérébraux (déficits de synthèse du BH4) et une déplétion secondaire en folates cérébraux (déficit en DHPR). Ces déficits nécessitent un diagnostic et un traitement urgents. Ils seront diagnostiqués par l'étude systématique des ptérides urinaires et de l'activité DHPR sanguine devant toute hyperphénylalaninémie.

Le déficit en DNAJC12

Un nouveau déficit pouvant entraîner une hyperphénylalaninémie a été décrit en 2017. DNAJC12 est une molécule chaperonne qui stabilise la PAH mais également les autres hydroxylases responsables de la synthèse des neurotransmetteurs. Ces patients nécessitent un traitement par BH4 et par neurotransmetteurs. Le diagnostic se fait par analyse moléculaire du gène DNAJC12 après avoir éliminé les autres causes d'hyperphénylalaninémie.

Les autres maladies héréditaires du métabolisme

Il s'agit essentiellement des maladies entraînant une insuffisance hépatique : galactosémie, fructosémie, tyrosinémie, déficits de la chaîne respiratoire.

► Les causes non métaboliques

Le diagnostic différentiel est basé sur le bilan hépatique et l'aminogramme plasmatique :

- Hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++).
- Perfusion d'acides aminés.
- Insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause (sepsis, hémochromatose néonatale ou autre).
- Hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifoliques).

La conduite à tenir face à un dépistage néonatal positif est résumé dans l'annexe 2.

2.3.4 Présentation clinique des patients non dépistés

Cette situation concerne surtout les personnes qui sont nées avant l'instauration du dépistage néonatal en France (1970-1972 en fonction des régions), ou issues de pays où ce dépistage n'est pas réalisé.

Les signes d'appel sont en général neurologiques avec un tableau clinique associant de façon variable un retard mental plus ou moins sévère, une microcéphalie et une épilepsie. Des troubles du comportement sont souvent sévères avec traits autistiques et agressivité. Le dosage des AA plasmatiques permet d'établir le diagnostic.

Les patients non traités peuvent présenter une symptomatologie cutanéophanérianne à type d'eczéma et de dépigmentation.

Le dosage de la Phé maternelle doit être effectué chez toute femme dont l'enfant présente une microcéphalie inexpliquée et/ou des signes d'embryofœtopathie (EFP) non étiquetée qui peuvent être dus à une PCU maternelle non diagnostiquée. Ce diagnostic est essentiel pour la prise en charge de la patiente et la prévention du risque de récurrence d'EFP.

Un bilan complet d'hyperphénylalaninémie devra être réalisé pour tous les patients diagnostiqués (élimination d'une anomalie du métabolisme du BH4, génotype et étude de la sensibilité au BH4). Ceci est important pour décider de la prise en charge thérapeutique.

2.3.5 Examens paracliniques

► Biologie

La phénylalaninémie

C'est le critère biologique majeur tant au niveau du diagnostic que pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phé est en général réalisé à partir de sang déposé sur carton buvard.

L'aminogramme plasmatique

L'aminogramme plasmatique constitue un élément de diagnostic différentiel pour les hyperphénylalaninémies secondaires et sert également à doser la tyrosinémie.

L'analyse moléculaire

1040 variants ont été décrits dans le gène de la PAH (<http://www.biopku.org/home/pah.asp> [octobre 2017]). Il est justifié d'effectuer une analyse moléculaire au regard de la corrélation qui existe entre le génotype et la sensibilité au BH4. La présence de deux mutations sensibles entraîne une réponse au BH4 dans la plupart des cas, alors que la présence de deux mutations non sensibles ne permet pas d'espérer une réponse au BH4. Toutes les autres situations (présence d'une mutation sensible et d'une mutation non sensible ou absence de génotype)

nécessitent de tester la sensibilité du patient afin d'évaluer la possibilité d'instaurer un traitement par BH4.

► Le test au BH4

Le test au BH4 consiste à tester l'efficacité du BH4 pour faire baisser les taux de Phé. En période néonatale, en cas de positivité, il permet également d'orienter rapidement le diagnostic vers les déficits primaires en BH4 et en DNAJC12. Pour les patients PCU, ce test permet de savoir si le patient peut bénéficier ou non du traitement par saproptérine.

Ce test peut être réalisé en période néonatale ou plus tardivement lorsque le test néonatal n'a pas pu être réalisé. Les modalités pratiques de réalisation de ce test sont décrites en annexe 1.

Les organigrammes de réalisation et d'interprétation des tests au BH4 (néonatal et tardif) sont en annexe 2-3.

► L'IRM cérébrale

Des lésions de leuco-encéphalopathie ont été mises en évidence à l'IRM chez les patients PCU adultes. Ces anomalies IRM ont été décrites chez des patients asymptomatiques, sous forme d'un hypersignal T2 de la substance blanche, avec des anomalies de la diffusion qui peuvent apparaître dès 500 µmol/L [8.6 mg/dL] de Phé. Leur sévérité est corrélée aux taux circulants de phénylalanine, et elles sont réversibles lorsque les taux de Phé baissent. L'évolutivité de ces lésions IRM et leur traduction clinique potentielle dans le futur n'est pas connue actuellement. L'IRM cérébrale n'est indiquée qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes ayant arrêté leur régime.

2.3.6 Classification

Au terme de ce bilan, le phénotype du patient sera donc déterminé et la prise en charge pourra être initiée.

L'intérêt de la classification est de guider la prise en charge des patients. En regard de ce qui est proposé par le récent consensus européen de prise en charge de la PCU, nous proposons une classification simplifiée par rapport à la classification antérieure :

- Les patients HMP sont ceux dont les taux de Phé sont inférieurs à 360 µmol/L [6 mg/dL] et qui ne nécessitent donc pas de traitement.
- Les patients PCU sont ceux dont les taux de Phé sont supérieurs à 360 µmol/L [6 mg/dL] et qui doivent être traités. Au sein des patients PCU, on pourra déterminer deux sous-groupes en fonction de la sensibilité ou non au BH4 (PCU BH4 sensibles ou non).

2.3.7 Prise en charge des HMP (taux Phé 120-360 µmol/L)

Ces patients doivent être vus régulièrement en consultation et nécessitent une surveillance des taux de Phé qui doivent rester < 360 µmol/L [6 mg/dL].

Les contrôles de Phé sont effectués à domicile sur carton Guthrie, une fois par semaine à une fois par mois en fonction des taux de l'enfant, jusqu'à la fin de la diversification alimentaire. Ce schéma sera allégé par la suite et pourra être adapté individuellement pour chaque enfant.

Chez les patients HMP sous allaitement maternel (faible teneur en protéines du lait maternel donc en Phé), une vigilance accrue est nécessaire lors du sevrage car les taux peuvent alors dépasser 360 µmol/L [6mg/dL] et le patient s'avérer avoir une PCU. La classification en PCU ou en HMP ne

peut être définitive en période néonatale et ne pourra être affirmé que secondairement après l'âge de deux ans sous régime normal pour l'âge.

2.3.8 Prise en charge des PCU

Le taux de Phé au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la PAH mais aussi de la quantité des apports alimentaires en Phé (lait maternel ou artificiel) mais aussi du niveau de catabolisme lié aux premiers jours de vie.

Un traitement doit être instauré chez les patients dont le taux de Phé est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL]. L'objectif thérapeutique est alors de maintenir les taux de Phé entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 et 6 mg/dL].

Les approches thérapeutiques actuelles sont le régime contrôlé en Phé et le traitement par saproptérine (Kuvan[®]).

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Établir le protocole de prise en charge des patients PCU après le dépistage néonatal.
- Définir le niveau de contrôle métabolique en fonction de l'âge.
- Définir les modalités de surveillance et de prescription du traitement diététique.
- Définir les indications et les modalités de prescription du traitement par BH4.
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes PCU et HMP.
- Définir la prise en charge des patients adultes.
- Définir la prise en charge des patients PCU diagnostiqués tardivement

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est coordonnée par :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 5).
- Médecins référents PCU
- Pédiatre, médecin traitant
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Généticien
- Neurologue
- Psychiatre
- Radiologue (imagerie cérébrale)
- Gynécologue-obstétricien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Diététicien
- Psychologue
- Infirmier, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Assistant social.
- Pharmacien
- Biologiste

3.3 Les objectifs du traitement

Les conséquences neurologiques de la PCU étant directement liés au niveau de taux de Phé, la prise en charge thérapeutique a pour but de maintenir les taux de Phé à un niveau qui permettra d'éviter toutes les conséquences cliniques et en particulier neurologiques pour le patient.

Le traitement devra être débuté le plus rapidement possible afin d'éviter les séquelles neurologiques liées à l'augmentation de la Phé. L'efficacité du traitement précoce justifie le dépistage néonatal systématique de cette maladie.

La prise en charge devra permettre :

- de classer le patient (PCU ou HMP)
- de déterminer le degré de tolérance en Phé (voir traitement diététique)
- de déterminer la sensibilité ou non au traitement médicamenteux (BH4)
- d'établir le suivi.

La prise en charge devra permettre un contrôle métabolique optimal, une bonne croissance chez les enfants, un développement psychomoteur normal tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.

Le traitement (qu'il soit diététique ou médicamenteux) modifie le plus souvent l'alimentation de ces patients, et un suivi nutritionnel, au minimum annuel, devra être réalisé pour tous les patients.

Un suivi de la minéralisation osseuse et du devenir neuropsychologique sera réalisé, si possible, pour tous les patients.

Le traitement est un traitement à vie, afin d'éviter les complications neurologiques et psychiatriques qui sont de plus en plus décrites chez les patients adultes qui ont arrêté leur régime.

3.4 Le niveau de contrôle métabolique

Deux points sont unanimement admis : la nécessité de prendre en charge rapidement les nouveau-nés repérés par le dépistage et la nécessité de maintenir les taux de Phé toute la vie dans un intervalle thérapeutique. Les bornes de cet intervalle varient en fonction de l'âge (avant ou après 12 ans) et, chez les femmes, en fonction d'un projet de grossesse ou non.

Les différentes études ont montré que les patients ayant des taux $< 360 \mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] (HMP) ont un devenir strictement normal et qu'ils ne nécessitent pas de traitement.

Les patients ayant des taux $> 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] nécessitent une prise en charge car leur devenir sans traitement montre clairement une altération des fonctions cognitives.

Le devenir des patients avec des taux compris entre 360 et 600 $\mu\text{mol/L}$ [6-10 mg/dL] est moins clair. Les différentes études réalisées sont discordantes. Les méta-analyses récentes ont montré que les patients avec des taux $> 360 \mu\text{mol/L}$ [6mg/dL] avaient un devenir neurologique moins bon que ceux dont les taux étaient $< 360 \mu\text{mol/L}$ [6mg/dL]. L'inverse avait été démontré par Weglage et al, mais le petit nombre de patients (n=7) ayant un devenir normal avec des taux compris entre 500 et 600 $\mu\text{mol/L}$ ne permettait pas, dans cette étude, d'affirmer avec certitude que ces taux ne sont pas délétères au long cours pour l'ensemble des patients.

En conclusion, et en vertu d'un principe de précaution lié à l'absence d'étude de grande ampleur sur ce sujet, nous proposons de suivre les recommandations du consensus européen de 2017.

Les concentrations de Phé sont mesurées sur sang total déposé sur buvard et les objectifs de traitement sont donc les suivants :

- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] chez l'enfant jusqu'à 12 ans
- 120-600 $\mu\text{mol/L}$ [2-10 mg/dL] à partir de 12 ans et à l'âge adulte
- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] pendant la grossesse

Des taux de Phé de 600-900 $\mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL] sont acceptables chez les patients adultes qui ne présentent aucune conséquence clinique et qui ne parviennent pas à rester en dessous de 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL].

Les bornes de l'intervalle thérapeutique déterminées dans le présent PNDS, correspondent à des limites de sécurité au-delà desquelles des signes cliniques de carence (avec en particulier, un

risque d'hypotrophie fœtale en cas de taux de Phé trop bas pendant la grossesse chez une femme PCU) ou d'intoxication à la phénylalanine peuvent apparaître.

3.5 Les différentes modalités thérapeutiques

3.5.1 Le traitement diététique

► Les principes du traitement diététique

Le but du traitement est de maintenir les taux sanguins de Phé dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La Phé est un AA essentiel c'est-à-dire uniquement fourni par l'alimentation, l'organisme n'étant pas capable de le synthétiser. Ses taux circulants reflètent un équilibre entre les apports alimentaires de Phé, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la Phé. Les taux de Phé peuvent être équilibrés en limitant les apports alimentaires de cet AA aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique.

Cet apport définit le besoin minimum en dessous duquel les patients risquent une dénutrition protéique. L'analyse des besoins nutritionnels chez les nourrissons normaux et PCU situe ce besoin minimum autour de 180 à 200 mg/j. Sur cette base, la consommation quotidienne de Phé varie d'un patient à l'autre en raison de différents facteurs tels que l'activité enzymatique résiduelle ainsi que la qualité de la croissance et de l'anabolisme protéique.

Ainsi chaque patient PCU a sa propre **tolérance en Phé**. La tolérance en Phé est définie par la quantité journalière maximale de Phé que le patient peut consommer tout en maintenant des taux de Phé entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 et 6 mg/dL] chez le jeune enfant. En l'absence d'activité résiduelle de la PAH, la tolérance moyenne d'un patient PCU est inférieure à 350 mg/j. Les patients les plus sévèrement atteints peuvent avoir une tolérance proche du besoin minimum tandis que d'autres peuvent tolérer des apports beaucoup plus importants tout en maintenant des taux de Phé dans la fourchette thérapeutique.

La présence de taux de Phé trop bas ($< 120 \mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]) doit faire suspecter une carence en Phé qui devra être corrigée.

La Phé est contenue dans toutes les protéines naturelles en proportions variables selon leur origine animale ou végétale. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient PCU, les aliments riches en protéines et donc en Phé sont exclus de l'alimentation. Schématiquement, il s'agit des viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux ainsi que de certains féculents et produits céréaliers.

L'apport indispensable de Phé sera assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie puis des légumes, pommes de terre et fruits. Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. Ils peuvent être apportés par certains produits sucrés et graisses naturelles mais aussi par des aliments diététiques hypoprotéiques manufacturés dans ce but. Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

L'exclusion des aliments riches en protéines expose à des carences en divers nutriments tels que les autres AA essentiels, certaines vitamines, minéraux et oligoéléments qui sont associés aux protéines animales.

L'alimentation du patient PCU devra donc être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés qui en dehors de la Phé contiennent tous les autres acides aminés dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf). Seule la teneur en tyrosine est augmentée pour couvrir le besoin en cet acide aminé qui devient indispensable en cas de déficit en PAH.

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les apports nutritionnels conseillés (ANC) protéiques recommandés en fonction de l'âge. Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan métabolique et nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les besoins en minéraux et oligoéléments sont habituellement assurés par l'utilisation des mélanges d'acides aminés conçus pour couvrir les besoins recommandés selon l'âge. En cas de déficit d'apport, les vitamines, les minéraux et oligoéléments doivent être ajoutés au régime à l'aide de divers compléments alimentaires.

Les aliments hypoprotidiques sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient. Ils lui permettent d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sans régime et aident à l'observance du régime.

► Les éléments du traitement diététique

Les mélanges d'acides aminés

Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régis en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et sera applicable à partir du 22 février 2019.

La composition en acides aminés, glucides, lipides, vitamines, minéraux, oligoéléments varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi. Ils sont variables dans leur texture et leur goût que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes artificiels. Cette diversité de présentation permet d'adapter le régime en fonction de l'âge et des goûts de chaque patient et permet d'améliorer l'observance thérapeutique.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'AGEPS à l'adresse suivante : <http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/>.

Les produits hypoprotidiques

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéines d'un aliment courant de même catégorie.

Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins caloriques. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, substituts de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, substitut d'œufs, chocolat, boissons ... Ils permettent de proposer des repas approchant ceux des patients de la même tranche d'âge.

La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'AGEPS à l'adresse suivante : <http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/>.

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

► L'organisation pratique du régime

Les éléments de base

Le régime doit être établi par une équipe spécialisée (médecin + diététicien spécialisés) dans la prise en charge des patients PCU.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phé du patient. Le contrôle métabolique doit être strict dans les 12 premières années de vie (120 à 360 µmol/L [2 à 6mg/100mL]) puis le régime ne pourra s'élargir que dans la mesure où les dosages ne dépasseront pas 600 µmol/L [10mg/dL] après l'âge de 12 ans.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant. La quantité de phénylalanine quotidienne (tolérance en Phé) sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée. Les apports protéiques seront complétés par les mélanges d'acides aminés (qui apporteront également les divers micronutriments). Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Les aliments naturels sont classés en fonction de leur teneur en Phé :

- Les aliments riches en Phé sont interdits : viandes, poissons, œufs, produits laitiers (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons et de certains laitages donnés en quantité contrôlée), légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers.
- Tout aliment contenant du L-aspartyl-L-phénylalanine méthylester (aspartame) est interdit. Par contre, la présence d'aspartame dans un médicament n'est pas une contre-indication formelle si ce médicament est indispensable à la santé du patient.
- Les aliments contenant peu de Phé sont permis en quantité contrôlée : fruits, légumes, pommes de terre.
- Les aliments dépourvus de Phé sont proposés en quantités libres : aliments hypoprotidiques, matières grasses, produits sucrés.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les apports nutritionnels du patient. Ces apports devront éviter toute carence ou catabolisme mais aussi les excès de nutriments.

Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système des parts de Phé

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en Phé, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part à 20 mg de Phé correspond à un poids variable d'aliments selon leur richesse en Phé.

La tolérance en Phé du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 200 mg/jour de Phé correspond à 10 parts de Phé. Ces parts de Phé doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les repas de la journée.

Des tables d'équivalences précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de Phé sont données aux parents. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients. Une application (APHÉTIT) est disponible sur la plupart des smartphones ou tablettes numériques (systèmes Android et Apple) et permet de trouver facilement le contenu en Phé d'un grand nombre d'aliments. Son utilisation doit être encadrée par l'équipe soignante.

En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme les volumes moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées.

Dans les recommandations européennes (2017) certaines équipes permettent l'utilisation en libre quantité des légumes et des fruits contenant moins de 75mg de Phé/100g de produit.

Cette méthode permet de ne peser que les pommes de terre et les légumes dont la teneur en Phé est supérieure ou égale à 75mg /100g de produit.

La période néonatale

Le régime doit être instauré le plus vite possible dès la fin du test au BH4 (voir ci-dessous). Pour faire baisser le plus rapidement possible les taux de Phé, un régime sans Phé à base uniquement d'un mélange d'acides aminés adapté à l'âge est mis en place.

Lorsque le taux est < 360 µmol/L [6 mg/dL], la réintroduction de Phé se fait en y associant soit une préparation pour nourrisson soit du lait maternel (l'allaitement maternel est possible et même recommandé) en augmentant progressivement les quantités sous contrôle des taux de Phé jusqu'à des taux compris entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL]. L'allaitement maternel peut être maintenu soit en complément soit en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés. Ce type de régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

La diversification alimentaire

Vers 4 à 6 mois, l'introduction des fruits et des légumes entraîne une diminution des quantités de préparation pour nourrisson apportées dans le régime pour ne pas dépasser la tolérance en Phé du patient. Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés et les aliments hypoprotidiques. Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que l'enfant puisse adhérer pleinement à son régime.

L'enfance

L'enfance est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Les parents pèsent les aliments naturels autorisés. Les protéines apportées sous forme lactée sont progressivement remplacées par des protéines végétales. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en Phé mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance. Les apports de Phé doivent être progressivement augmentés tant que les taux de Phé restent dans la fourchette recommandée pour l'âge (ex : entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL] jusqu'à l'âge de 12 ans) pour rechercher la tolérance maximale en Phé du patient. Les mélanges d'acides aminés devront être poursuivis en adaptant leur type et leurs quantités à l'âge et aux besoins du patient.

L'adolescence

L'adolescence constitue une période-clé dans la prise en charge du patient PCU. Les taux de Phé devront rester ≤ 600 µmol/L [10 mg/dL] toute la vie. Il ne doit plus y avoir de relâchement du régime. La prise de mélange d'acides aminés reste nécessaire tant que les apports en protéines naturelles ne correspondent pas aux apports recommandés pour l'âge afin d'assurer une croissance optimale et un bon équilibre nutritionnel. L'adaptation du régime se fera en fonction de la tolérance du patient (avec ou sans BH4). Elle se fera soit uniquement en remplaçant les pesées des légumes, des pommes de terre et des fruits par des repères sur des quantités visuelles ou en référence à des unités ménagères (assiette, bol, verre, cuiller à soupe...), soit si la tolérance en Phé le permet, en y ajoutant aussi de petites quantités de lait ou de laitages (ce qui permet d'introduire des protéines d'origine animale qui sont de meilleure qualité nutritionnelle que les protéines d'origine végétale) ou de petites quantités de produits céréaliers. La difficulté à maintenir un régime continu à cet âge peut nécessiter une aide psychologique qui pourra être proposée à l'adolescent et à sa famille en cas de difficulté à maintenir les taux de Phé ≤ 600 µmol/L [10 mg/dL].

La prise en charge des adultes (hors grossesse)

Le traitement doit être poursuivi toute la vie durant, et le régime ne doit plus être arrêté, comme cela se faisait précédemment.

En effet, même si les adultes gardent une intelligence normale, la survenue de complications neurologiques (tremblements, réflexes ostéotendineux vifs, troubles de coordination motrice, paraparésie spastique, épilepsie, ataxie, dystonie, cécité corticale, fatigabilité, céphalées, troubles de concentration ou de mémorisation...) et psychiatriques (anxiété, dépression, phobies, idées paranoïaques, psychoses...) chez les patients qui ont arrêté leurs traitements démontre l'importance de traiter ces patients à vie. Ces différences sont plus marquées chez les sujets adultes les plus âgés (>32 ans) dont le régime a été élargi ou arrêté plus tôt avec un moins bon

contrôle métabolique à l'adolescence. Le discours donné dès l'enfance doit donc préparer les adultes à poursuivre leur prise en charge en gardant des taux de Phé si possible $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] ou au moins $\leq 900 \mu\text{mol/L}$ [15 mg/dL] pour ceux pour qui le régime strict est trop difficile à suivre et chez qui on ne met en évidence aucune conséquence clinique avec des taux entre 600 et $900 \mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL].

Statut nutritionnel des adultes PCU

Actuellement, une majorité des patients adultes n'a plus de suivi spécialisé, ne suit plus de régime et abandonne la prise de mélange d'acides aminés sans pour autant avoir une alimentation « normale », variée et équilibrée. Du fait des habitudes alimentaires de l'enfance, les patients adultes conservent un régime spontanément restreint en protéines, proche d'un régime végétarien, avec une consommation faible de viandes, poissons, œufs ou produits laitiers, et donc des apports en protéines (en particulier d'origine animale) insuffisants. Outre les carences en protéines et acides aminés essentiels, les carences les plus fréquemment retrouvées sont les carences en calcium, en vitamine D, en vitamine B12, en vitamine B6, en acides gras polyinsaturés à longue chaîne dont EPA et DHA, en fer, et en oligoéléments comme le zinc et le sélénium.

Recommandations pour le suivi des adultes

Le suivi toute la vie durant des adultes PCU est indispensable et nécessite, au minimum, un contrôle annuel :

- pour dépister les troubles neurologiques, cognitifs et neuropsychologiques,
- pour dépister et traiter les carences nutritionnelles et le risque d'ostéoporose, que les patients suivent encore ou non un régime contrôlé en phénylalanine.

Le régime doit être poursuivi à vie, et ne doit pas être interrompu à l'âge adulte, avec un objectif de taux de Phé $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]. Ces recommandations imposent la poursuite des aliments hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés chez les patients PCU sévères.

Les adultes avec des taux élevés de phénylalanine doivent être incités à reprendre un régime contrôlé en phénylalanine, sous contrôle médical. En cas de difficultés de reprise ou de suivi d'un régime strict à l'âge adulte (taux de Phé $< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]), la cible de phénylalanine peut être $< 900 \mu\text{mol/L}$ [15 mg/dL] en s'assurant que ces taux n'entraînent aucune anomalie clinique chez ces patients.

La prise en charge des grossesses sera envisagée dans la section « suivi » de ce PNDS.

► **Conduite à tenir lors des infections intercurrentes**

Lors d'une infection intercurrente, il faut favoriser la prise d'aliments riches en énergie (aliments gras, aliments hypoprotidiques) pour éviter un catabolisme trop important qui pourrait faire augmenter les taux de Phé.

L'apport de protéines naturelles pourra être diminué provisoirement, en particulier chez les patients qui montent leur taux de Phé de façon importante pendant ces épisodes.

Il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse dans la PCU. S'il faut préférer les médicaments sans aspartame, il faut savoir les utiliser quand il n'y a pas d'alternative médicamenteuse sans aspartame. Le traitement de la maladie intercurrente est toujours prioritaire.

► **Les glycomacropéptides (GMP)**

Les GMP sont des protéines issues du « petit lait » naturellement pauvres en phénylalanine, tyrosine, tryptophane et riches en valine, isoleucine et thréonine. Le goût des préparations à bases de glycomacropéptides et enrichies en acides aminés et en micronutriments est souvent préféré

par les patients à celui des mélanges d'acides aminés classiques ce qui peut entraîner une meilleure observance thérapeutique. Les préparations à base de GMP permettent d'augmenter l'apport en protéines naturelles et permettent un meilleur métabolisme protéique. Les études chez la souris ont montré une meilleure densité osseuse sous GMP. Bien qu'elles contiennent une petite quantité de phénylalanine, ces préparations pourraient donc être utilisées en remplacement de tout ou partie des mélanges d'acides aminés. Actuellement il n'existe pas d'étude sur leur utilisation chez les enfants de moins de 6 ans ni chez la femme enceinte. En France, les DADFMS à base de GMP sont actuellement en train d'être évalué et seront peut-être disponibles prochainement.

► **Les acides aminés neutres (AAN)**

Les AAN comportent 7 acides aminés : tyrosine, leucine, isoleucine, valine, tryptophane, méthionine et histidine. Ces acides aminés possèdent un transporteur commun avec la Phé. Ils sont donc en compétition avec cette dernière pour le passage intestinal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

L'administration d'AAN permet ainsi de diminuer la quantité de Phé absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de Phé.

Il existe deux produits à base d'acides aminés neutres actuellement commercialisés mais qui ne sont pas disponibles en France.

3.5.2 Traitements médicamenteux

► **La tétrahydrobioptérine (BH4)**

Intérêt et mécanisme d'action du BH4

Le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique : tétrahydrobioptérine (ou BH4). Seul médicament actuellement indiqué dans le traitement de cette affection, il a obtenu une AMM européenne le 2/12/08 (actualisée en 2015 pour les patients de moins de 4 ans), pour l'indication suivante : « traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'enfant à partir de la naissance et chez l'adulte atteint de PCU qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement ».

A doses pharmacologiques, le dichlorhydrate de saproptérine accroît l'oxydation de la Phé en augmentant l'activité de la PAH. Le BH4 agit via un effet chaperon qui permet d'augmenter l'activité enzymatique de la PAH en stabilisant certaines formes mutantes de PAH. L'augmentation de l'activité résiduelle de la PAH par le BH4 permet de diminuer les taux de Phé et donc de libéraliser le régime avec une diminution voire un arrêt de la prise de mélanges d'acides aminés chez les patients pleinement répondeurs. La prise en charge des patients doit donc être personnalisée et tenir compte de l'importance de la libéralisation du régime que permet ce traitement.

Détermination de la réponse au BH4

L'AMM précise que la réponse au traitement est déterminée par la diminution des taux de Phé après traitement par dichlorhydrate de saproptérine.

La sensibilité au BH4 peut être évaluée selon deux protocoles différents en fonction de l'âge et des valeurs de phénylalanine du patient. (Annexe 1).

En période néonatale, le nouveau-né dépisté a un taux de Phé spontanément élevé en raison du déficit enzymatique et du catabolisme propre aux premiers jours de vie. Le test au BH4 doit alors

être réalisé pour tous les nouveau-nés dont les taux sont supérieurs au seuil de traitement (360 µmol/L [6 mg/dL]) après le prélèvement pour le dosage des ptéridines urinaires. La nécessité de traiter rapidement ces enfants impose de réaliser le test sur 24 heures, les résultats devant être obtenus très rapidement pour pouvoir instaurer un traitement adapté.

Une fois passée la période néonatale, la sensibilité au BH4 sera évaluée en fonction des résultats du génotype, si celui-ci est disponible (Annexe 3). En effet, la réponse au BH4 peut être prédite par le génotype.

- Les patients porteurs de 2 mutations dites BH4 sensibles seront, dans la majorité des cas, répondeurs et on leur proposera directement un essai de traitement.
- Ceux qui ont deux mutations rapportées comme non répondeuses (mutations avec activité résiduelle nulle) ne sont pas répondeurs et il est alors inutile de tester leur sensibilité au BH4.
- Les patients sans génotype ou n'ayant qu'une mutation sensible (l'autre mutation étant non sensible ou de sensibilité inconnue) ou deux mutations de sensibilité inconnue devront être évalués pour établir leur sensibilité au BH4 (voir ci-dessous pour les modalités).

L'essai de traitement ou le test de charge devra être réalisé après avoir évalué la tolérance maximale naturelle en phénylalanine des patients en augmentant progressivement les apports en protéines naturelles jusqu'à obtenir un taux de Phé supérieur aux objectifs de traitement (360 µmol/L ou 6 mg/dL).

Hors période néonatale, deux options sont possibles en fonction du taux de Phé (Annexe 3).

- Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au BH4 (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
- Si les taux de Phé sont dans les valeurs désirées pour l'âge, un essai de traitement sera réalisé avec une dose de 20 mg/kg/j en augmentant progressivement les apports en Phé jusqu'à dépasser les taux désirés pour l'âge afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.

► 3.5.2.3 Modalités et interprétation des résultats du test de réponse au BH4

Les patients les plus sensibles sont ceux qui ont une forme modérée de PCU. Néanmoins, on ne peut pas toujours prédire la sensibilité au BH4 uniquement sur la base de la tolérance en Phé ou du génotype. Le test de charge est donc parfois indispensable. Ses modalités sont décrites en annexe 1. Une réponse positive est définie par une réduction $\geq 30\%$ des taux de Phé.

Plusieurs types de réponses peuvent être observés.

En période néonatale :

- Baisse des taux de Phé $< 30\%$: le patient est considéré comme non-répondeur et le traitement par BH4 saproptérine n'est donc pas justifié.
- Les taux de Phé diminuent en dessous de 360 µmol/L [6 mg/dL] : le patient est considéré comme pleinement répondeur et sera traité uniquement par BH4.
- Les taux de Phé diminuent de plus de 30 % sans parvenir au seuil désiré (en dessous de 360 µmol/L [6 mg/dL]). Le régime hypoprotidique sera rapidement instauré et le traitement par BH4 sera discuté au cas par cas en fonction de la significativité de la chute des taux de Phé et de l'augmentation de la tolérance en Phé.

Après la période néonatale :

S'il n'y a pas eu de test néonatal et que les taux sont supérieurs aux taux désirés pour l'âge, un test de réponse au BH4, après obtention du génotype, doit être réalisé quel que soit l'âge sur une période de 15 jours.

S'il y a eu un test néonatal, les réévaluations doivent être réalisées après obtention du génotype et après la fin de la période de croissance rapide du nourrisson, c'est-à-dire après trois ans.

Le test est réalisé sur une période de deux semaines

- Absence de diminution des taux de Phé (< 30 %) : le patient est considéré comme non répondeur
- Les taux de Phé diminuent en dessous du seuil désiré pour l'âge, le patient pourra être traité par BH4
- Les taux diminuent de plus de 30 % mais sans parvenir au seuil désiré pour l'âge ; un essai de traitement pourra être instauré avec une augmentation progressive des apports en protéines pour tester la tolérance maximale sous traitement.

Essai de traitement par BH4 pour évaluer la tolérance maximale sous saproptérine.

Les patients qui doivent bénéficier d'un essai de traitement sont :

- Les patients, hors période néonatale, avec un génotype compatible ou de sensibilité inconnue, qui ont des taux de Phé dans les valeurs désirées pour l'âge sous régime contrôlé en phénylalanine.
- Les patients, hors période néonatale, avec un génotype compatible ou de sensibilité inconnue, ayant montré une baisse du taux de Phé > 30 % après un test de réponse au BH4 (voir ci-dessus)

Modalités de l'essai de traitement

Le patient est mis sous saproptérine à la posologie de 20 mg/kg/j, avec une augmentation progressive des apports en Phé. La tolérance maximale en Phé sous traitement sera déterminée en augmentant chaque semaine les apports journaliers de Phé d'au moins 40mg en fonction des résultats du contrôle du taux de Phé hebdomadaire tant que les valeurs restent dans les objectifs de traitement pour l'âge. Lors de cette adaptation du régime, la posologie des mélanges d'acides aminés devra être ajustée en fonction de l'augmentation des apports en protéines naturelles.

Critères pour établir l'efficacité de l'essai de traitement

Pour que le traitement soit maintenu dans ce dernier cas, il faut que l'amélioration de la tolérance en Phé soit significative, ce qui doit correspondre à :

- un maintien des taux de Phé sans régime dans les valeurs cibles pour l'âge
- une augmentation de plus de 100 % des apports en protéines naturelles par rapport aux apports sans BH4 avec au moins 75 % des taux de Phé qui se maintiennent dans les valeurs désirées pour l'âge.

Posologie et modalités d'administration

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine préconisée par l'AMM chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg/j. Néanmoins, nous préconisons une dose initiale de 20 mg/kg pour ne pas passer à côté des répondeurs partiels. Selon la réponse au traitement, la posologie peut être secondairement ajustée dans un intervalle compris entre 5 et 20 mg/kg/jour.

En période néonatale, la posologie de 20 mg/kg utilisée pour le test pourra être poursuivie avec un contrôle du taux de Phé hebdomadaire. Un comprimé de 100 mg sera dilué dans 10 ml de lait ou de mélanges d'acides aminés, et la quantité prescrite sera donnée en une fois le matin (ex 7 mL = 70 mg pour un enfant de 3.5 kg). Cette posologie de 20 mg/kg devra être maintenue tant que l'enfant prend un mélange d'acides aminés.

Si le test au BH4 permet une normalisation des taux de Phé sans prise d'acides aminés en raison de la baisse progressive de la posologie de BH4 concomitante de la prise de poids du nourrisson,

la posologie minimale efficace sera celle qui permettra de maintenir les taux de Phé < 360 µmol/L [6 mg/dL] (elle sera déterminée par la posologie précédant celle du premier dosage de Phé qui remonte au-dessus du seuil de 360 µmol/L).

Chez l'enfant plus grand, les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique ou éventuellement en deux prises, lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

S'il y a une normalisation des taux de Phé, la posologie sera diminuée progressivement jusqu'à ce que les taux de Phé remontent afin de déterminer la dose minimale efficace de dichlorhydrate de saproptérine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée. Un rebond, défini par une élévation des taux de phénylalanine plasmatique supérieure à ceux observés avant le début du traitement, peut survenir à l'arrêt de celui-ci.

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent bénéficier d'un régime adapté à leur tolérance en phénylalanine sous traitement. Outre une surveillance des taux de phénylalanine plasmatique et de tyrosine ils doivent bénéficier d'un bilan nutritionnel annuel. En effet, si l'augmentation de leur tolérance en Phé n'est pas suffisante pour introduire des protéines d'origine animale, ils seront à risque de carence nutritionnelle en vitamines, minéraux et oligoéléments (vitamine B12, zinc, sélénium...) et pourront nécessiter une supplémentation en cas de déficit avéré.

► La phénylalanine ammonia lyase (PAL)

La PAL est une enzyme d'origine végétale qui catalyse la conversion de Phé en acide *trans*-cinnamique et en ammonium. L'efficacité de cette enzyme (injectée par voie sous-cutanée sous une forme pégylée) est actuellement étudiée chez les patients PCU. Les travaux de phase III montrent que 80 % des patients qui continuent le traitement ont un taux de Phé < 600 µmol/L après presque deux ans de traitement. Les effets secondaires décrits chez les patients étudiés sont nombreux (98 % des patients ayant présenté au moins un effet secondaire et 9 % des patients ayant présenté un effet secondaire sérieux). Ce médicament n'est pas encore disponible en Europe.

► Les autres traitements médicamenteux

Les autres possibilités thérapeutiques (molécules chaperonnes ou thérapie génique) ne sont pas aussi avancées dans leurs développements ou en sont encore au stade de la recherche fondamentale et ne seront pas envisagées dans ce document.

3.6 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur le patient et sa famille, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé.

Elle évolue avec le temps. L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est donnée à l'adolescent dont l'observance peut échapper comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique.

Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

L'information doit porter sur les éléments suivants :

- L'histoire naturelle de la maladie
- Les mécanismes physiopathologiques
- Le caractère génétique, héréditaire et définitif.
- Le risque de récurrence pour les grossesses à venir.
- La prise en charge diététique ou médicamenteuse et les effets indésirables possibles de ces traitements
- Le niveau de contrôle métabolique à suivre en fonction de l'âge
- Le risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique en cas de grossesse sans contrôle métabolique strict
- La nécessité d'un suivi à vie
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats
- L'apprentissage des prélèvements à domicile
- L'insertion scolaire avec un projet d'accueil individualisé

► Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

► Autres sources d'information

D'autres informations peuvent être trouvées sur les sites Internet institutionnels dont Orphanet.

3.7 La prise en charge des patients diagnostiqués tardivement

Quel que soit l'âge du patient, il peut être observé une amélioration clinique sous traitement. Cette amélioration peut être d'ordre cognitif, jusque vers l'âge de 7 ans. Après 7 ans il est rarement observé une amélioration en terme de QI mais les bénéfices peuvent être les suivants :

- Amélioration du comportement (moins d'agressivité, moins d'hyperactivité, amélioration du sommeil, de l'anxiété, des stéréotypies, amélioration des interactions sociales, de la communication verbale, gain d'autonomie)
- Amélioration de l'atteinte neurologique (amélioration de l'attention, de la mémorisation, meilleur équilibre de l'épilepsie, moins de tremblements)
- Baisse de certains traitements symptomatiques (sédatifs, anti épileptiques...)
- Améliorations cliniques autres : état cutané, eczéma, odeur corporelle, couleur des cheveux devenant plus foncées, amélioration de l'état respiratoire
- Baisse des soins de nursing, amélioration de la qualité de vie

La stratégie de prise en charge après un diagnostic tardif est la suivante :

- Test au BH4
 - Si sensibilité : traitement par BH4 (+/- associé à un régime)
 - En l'absence de sensibilité : régime spécifique
 - Réévaluation systématique des bénéfices de la prise en charge après au moins 6 mois de traitement

Tous les patients ne tireront pas de bénéfices d'un traitement et il n'y a pas de facteur prédictif d'une réponse au traitement. Ces améliorations surviennent après une stabilisation des taux pendant un minimum de 3 semaines à 2 mois selon les patients.

L'évaluation du bénéfice du régime pourra se faire, en plus de l'examen clinique et du ressenti des patients et familles (et des soignants si ces patients vivent en institution), grâce à une évaluation neuropsychologique mais également grâce à l'échelle de Vineland (évaluation des conséquences du handicap dans la vie quotidienne des personnes ayant une déficience intellectuelle ou un

autisme, rendant compte des besoins de la personne). Cette évaluation se fera après au moins 6 mois de prise en charge.

En ce qui concerne le suivi des taux de phénylalanine, il doit être hebdomadaire lors du début de la prise en charge, puis selon les recommandations quand les taux de phénylalanine sont dans les objectifs souhaités en fonction de l'âge.

4 Suivi

4.1 Objectifs

- Effectuer une surveillance du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel clinique et biologique.
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement.
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

4.2 Professionnels impliqués

Cf. paragraphe 2 du chapitre Prise en charge thérapeutique.

4.3 Modalités générales

4.3.1 Le suivi clinique

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance métabolique et nutritionnelle tant clinique que biologique.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de l'éloignement géographique, de la qualité de l'équilibre biologique et de l'état d'inquiétude des parents : au moins tous les 3 mois la première année puis au moins tous les semestres jusqu'à la fin des études puis au moins une fois par an à l'âge adulte. Ce rythme est à adapter en fonction de l'observance thérapeutique. Un suivi plus régulier par téléphone ou par mail est réalisé, en particulier pour les adaptations diététiques.

Les premières consultations sont essentielles pour une évaluation de la compréhension et du vécu de la maladie de façon à recourir aux aides éventuellement nécessaires. Elles sont également essentielles pour l'éducation thérapeutique.

À chaque consultation l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien et une évaluation de l'examen clinique et du développement psychomoteur.

Après 12 ans et à l'âge adulte, la consultation doit évaluer l'observance thérapeutique sur la présence régulière aux consultations, le nombre de taux de Phé réalisés et le nombre de taux qui sont en dessous du seuil pour l'âge ($< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]). Elle permet également une évaluation nutritionnelle et neurologique, chez tous les patients quel que soit leur prise en charge (régime contrôlé en Phé, BH4 +/- régime ou ayant arrêté les aliments spéciaux : mélanges d'acides aminés et/ou produits hypoprotidiques), car tous peuvent être à risque de carence en micronutriments.

La consultation permet enfin de rappeler aux jeunes femmes les recommandations en cas de désir de grossesse.

4.3.2 Le contrôle des taux sanguins de Phé

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic comme pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phé est réalisé pour la surveillance métabolique sur carton buvard (deux taches de sang sur un carton buvard qui sera ensuite adressé par voie postale) par les méthodes utilisées pour le dépistage. Cette approche permet aux patients ou à leur famille de faire les prélèvements à domicile.

En pratique, les recommandations actuelles sont les suivantes :

- 0 à 12 ans : Régime strict pour maintenir les taux sanguins de Phé entre 2 à 6 mg/dL ou 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$.
- De 12 ans à 18 ans : maintien des taux de Phé entre 2 et 10 mg/dL ou 120 à 600 $\mu\text{mol/L}$.
- A l'âge adulte (hors grossesse), maintien des taux sanguins entre 2 et 10 mg/dL ou 120 à 600 $\mu\text{mol/L}$. Etant données la sensibilité neurologique individuelle aux taux de Phé et les difficultés de maintenir un taux < 600 $\mu\text{mol/L}$, un taux de 15 mg/dL ou 900 $\mu\text{mol/L}$ peut être acceptable en l'absence de toute répercussion clinique. Au-delà de 900 $\mu\text{mol/L}$, l'exposition chronique à des taux de Phé élevés, expose à des risques de complications (en particulier neurologique et comportementale) sévères.
- Un contrôle strict pourra être recommandé dans des situations particulières, en particulier pendant les études et pendant les périodes d'examen.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de Phé varie selon les patients et les situations. Le schéma proposé par le consensus européen de 2017 est le suivant :

- 0 à 1 an : hebdomadaire.
- 1 à 12 ans : au moins bimensuel.
- 12 ans à 18 ans : au moins mensuel
- Adulte : au moins quatre fois par an.

4.3.3 Conduite à tenir en cas de mauvaise adhérence au traitement

L'adhérence au traitement est évaluée sur la présence régulière aux consultations, le nombre de taux de Phé réalisés et le nombre de taux qui sont en dessous du seuil pour l'âge (< 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] avant 12 ans et pendant la grossesse et <600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL], après 12 ans et chez l'adulte hors grossesse)

- chez un enfant de moins de 12 ans, si plus de la moitié des taux sont au-dessus des objectifs, il faut envisager d'hospitaliser l'enfant et/ou d'intensifier la prise en charge clinique, diététique et biologique.
- chez un enfant de moins de 12 ans, l'absence de taux réalisés ou l'absence de taux dans l'intervalle de sécurité sur une période de 6 mois, malgré des contacts entre l'équipe médicale et le patient peut nécessiter la saisie des services sociaux en l'absence de réponse positive de la part des parents aux sollicitations de l'équipe responsable de la prise en charge de l'enfant.
- chez l'enfant de plus de 12 ans, la perte d'adhérence au traitement doit entraîner une évaluation de la prise en charge de la PCU au niveau familial afin de définir ce qui est lié à une mauvaise prise en charge et ce qui est lié à l'échappement thérapeutique liée à la période de l'adolescence. Une aide psychologique doit pouvoir être proposée, voire une admission prolongée dans un centre pouvant prendre en charge ces adolescents à la fois au niveaux diététique et scolaire.

4.3.4 Bilan nutritionnel

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

- Examens sanguins :
 - Hémogramme
 - Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine (avec évaluation du débit de filtration glomérulaire calculée (formule de Schwarz 2009 chez l'enfant et CKD-EPI ou à défaut MDRD chez l'adulte)
 - Albumine
 - Chromatographie des acides aminés plasmatiques
 - Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines
 - 25 OH vitamine D
 - Vitamine B12 sérique
 - Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine
 - zinc et sélénium sériques
- Examens urinaires :
 - Calcium et créatinine (rapport Calcium/créatinine U)
 - Protéinurie (rapport protéine/créatinine U)
- Examens optionnels :
 - 1-25(OH) D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
 - Cholestérol, triglycérides
 - Profil des acides gras essentiels
 - Folates intra-érythrocytaires
 - Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique
 - Carnitine totale et libre

4.3.5 L'ostéodensitométrie

Une atteinte osseuse de type ostéoporose a été décrite dans la PCU. Elle est d'origine multifactorielle, et peut être la conséquence d'un déficit en calcium ou en vitamine D, d'une activité physique insuffisante mais également (voire surtout) liée au type de régime de ces patients. En effet, les ostéoporoses les plus importantes ont été vues chez les patients porteurs de PCU sévères et ne consommant que très peu de protéines naturelles. Il est possible que la composition des mélanges d'acides aminés ne soit pas optimale pour la constitution de la matrice protéique osseuse. En conséquence, la densitométrie osseuse doit faire partie de la surveillance systématique des patients PCU.

Après l'âge de 10 ans, des antécédents de fractures seront systématiquement recherchés pour ne pas passer à côté d'une ostéoporose débutante. Ils seront considérés comme cliniquement significatifs selon le nombre de fractures d'os longs : ≥ 2 avant 10 ans ou ≥ 3 avant 19 ans (Def. ISCD 2013 <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-pediatric/>).

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière (10 et 15 ans) est recommandé même si le remboursement de cet examen n'est pas prévu par la législation dans ce cadre pathologique. La surveillance sera poursuivie à un rythme qui sera adapté aux résultats antérieurs de chaque patient.

Si une ostéopénie ou une ostéoporose est mise en évidence, la prise en charge nécessitera d'optimiser les apports de calcium et de vitamine D, de favoriser l'activité physique. Les traitements spécifiques de l'ostéoporose (Biphosphonates) ne seront envisagés que dans des cas très particuliers et après avis auprès d'équipes spécialisées.

4.4 4.4 Suivi du développement neuropsychologique

Il est important que l'enfant et sa famille soient vus régulièrement en consultation par un psychologue et/ou un neuropsychologue dans le but de suivre le développement psychologique et cognitif tout au long de l'enfance et de l'adolescence, puis à l'âge adulte. Ce suivi neuropsychologique permet de dépister les difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Il permet également de faire le lien avec le milieu scolaire et professionnel (adaptations scolaires, etc.).

Une évaluation à chaque étape importante du développement et de la scolarité est recommandée : 3-4 ans (entrée en maternelle), 6-7 ans (entrée au cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège), 15-16 ans (entrée au lycée), et adulte.

Une évaluation de l'efficacité intellectuelle et une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif sont recommandées : échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS), tests exécutifs et questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient. En fonction des éléments cliniques, un complément d'évaluation des différents domaines cognitifs à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques est nécessaire (langage, visuo-perception, traitement spatial, motricité fine, mémoire).

4.5 4.5 La grossesse chez la femme PCU et HMP

En raison du risque d'embryofoetopathie (EFP) liée à l'hyperphénylalaninémie maternelle, toute grossesse chez une femme PCU nécessite une prise en charge rigoureuse, dans un centre qui associe une équipe métabolique expérimentée et une équipe obstétricale formée à la pathologie. L'EFP liée à l'hyperphénylalaninémie comprend un risque de malformation cardiaque si le taux de Phé est $> 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) pendant les huit premières semaines de grossesse. Si l'hyperphénylalaninémie se poursuit, le tableau d'EFP se complète par un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, un retard intellectuel et diverses malformations congénitales.

4.5.1 La phase préconceptionnelle

Les familles et les patientes elles-mêmes doivent être informées dès la puberté des risques d'EFP en cas de grossesse sans contrôle métabolique strict. Une contraception efficace doit être proposée dès qu'elles débutent une activité sexuelle.

- Toute grossesse doit être planifiée. La prise en charge doit débuter en période préconceptionnelle sous contraception efficace par la reprise d'un régime permettant le retour à un contrôle métabolique strict (objectif de Phé : $120 - 360 \mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]). Ce n'est qu'une fois ce niveau de contrôle métabolique atteint de façon stable (au moins quatre semaines, à moduler en fonction de l'histoire de chaque patiente) que la contraception pourra être arrêtée sur avis du médecin référent en métabolisme.
- Etant donnée la difficulté de prise en charge, il faudra référer la patiente à un centre spécialisé de fertilité en l'absence de grossesse après 6 mois d'arrêt de contraception.

4.5.2 La prise en charge de la grossesse

Lorsque la grossesse est avérée, un suivi strict va devoir être réalisé tout au long de celle-ci pour éviter la survenue de taux élevés (et donc toxique) de Phé pendant la grossesse, mais également pour éviter les taux trop bas (qui peuvent altérer la croissance fœtale). Un suivi échographique et nutritionnel sera également organisé.

► La surveillance des taux de Phé

Le contrôle de phénylalaninémie sur buvard est réalisé une à deux fois par semaine et adressé au laboratoire du centre de suivi, qui doit pouvoir rendre les résultats dans un délai bref, afin de pouvoir adapter rapidement le régime. L'objectif est d'obtenir une phénylalaninémie la plus stable possible, entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] tout au long de la grossesse.

Les résultats devront être obtenus rapidement afin d'adapter le régime dès que le taux de Phé est trop élevé (diminution du nombre de parts pour éviter le risque d'EFP) ou trop bas (augmentation du nombre de parts pour éviter un retard de croissance intra-utérin lié à une carence en Phé).

Les taux de Phé vont naturellement diminuer à la fin du second trimestre de grossesse en raison de la maturation du foie fœtal qui va métaboliser la Phé circulante. Il sera donc nécessaire d'augmenter progressivement les apports de Phé jusqu'à la fin de la grossesse. L'absence de l'augmentation des apports de Phé pendant le troisième trimestre de grossesse chez une femme PCU doit faire suspecter le diagnostic de PCU chez le fœtus.

► **Le suivi échographique**

Un suivi par des échographies à la recherche de signes de RCIU, de malformations sera réalisé dès le début de la grossesse (T1) puis à 18-22 SA (T2). Un suivi plus rapproché, et par un échographiste de référence, sera réalisé si l'équilibre métabolique est précaire ou s'il y a une suspicion de malformation.

► **Le suivi nutritionnel**

L'état nutritionnel de la femme PCU en période préconceptionnelle et pendant la grossesse a une influence significative sur le développement du fœtus et de l'enfant. Il faudra donc éduquer les femmes à la gestion de leur régime. Un bilan biologique nutritionnel devra être réalisé avant la grossesse et de façon trimestrielle pendant la grossesse.

Les apports en phénylalanine

Les apports en Phé seront variables en fonction de la sévérité de la PCU. Ils seront semblables à la tolérance en Phé déterminée pendant l'enfance pour obtenir un contrôle métabolique strict. Les apports en Phé initiaux seront de 300 à 770 mg /j selon la sévérité de la PCU avec une quantité minimale de Phé de 300 mg/j. Ces apports sont à adapter en fonction des contrôles métaboliques. A partir de 20 semaines d'aménorrhée, il conviendra d'augmenter les apports en Phé par paliers de 50 à 100 mg, sans délai, si les taux de Phé sont inférieurs à 120 $\mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]. Les apports en acides aminés seront ajustés en fonction de l'évolution de l'apport en protéines naturelles.

Les besoins protéiques

Il est recommandé d'augmenter les apports en protéines pendant toute la durée de la grossesse, même hors PCU.

Chez la femme PCU il est recommandé d'apporter des équivalents protidiques journaliers pour un apport protidique total $\geq 70\text{g/j}$ (protéines naturelles + acides aminés).

Les besoins énergétiques

Une insuffisance d'apports énergétiques entraîne un risque de catabolisme et donc d'augmentation des taux de Phé.

Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids (surtout au premier trimestre de grossesse) en optimisant les apports énergétiques à base de produits hypoprotidiques et de suppléments énergétiques.

Les apports énergétiques doivent être adaptés à la prise de poids maternel qui doit être de 10 à 14 kg en moyenne pendant la grossesse.

Les suppléments nutritionnelles

Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 12 premières semaines de grossesse et ce, quel que soit l'apport en acides aminés.

Un apport suffisant en DHA est souhaitable pendant la grossesse (200mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du DHA voire par supplémentation spécifique si la patiente ne prend pas un mélange d'AA contenant du DHA.

Un dosage des nutriments devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois.

Les dosages recommandés sont NFS plaquettes, ferritine, zinc, sélénium, acide folique, vitamine B12, homocystéine totale plasmatique et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique. Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

La supplémentation en tyrosine

De nombreuses équipes supplémentent systématiquement les femmes enceintes en tyrosine. Les apports en Tyr doivent être au minimum de 6g/jour. Cette quantité est apportée par les acides aminés si la quantité journalière prescrite est bien prise (1g Tyr/10 g AA). Une supplémentation en Tyr (préparation hospitalière) pourra néanmoins être prescrite si les apports liés aux mélanges d'AA sont inférieurs à 6 g/j et en cas de taux bas de Tyr sur la chromatographie des AA plasmatiques réalisée le matin à jeun.

4.5.1 Les nausées et les vomissements du début de grossesse

Chez la femme PCU, la survenue de nausées et de vomissements doit être prise en charge car ils réduisent la prise d'AA et les apports énergétiques entraînant une perte de poids et une dégradation de l'équilibre métabolique. Si les consignes diététiques ne suffisent pas, il faut envisager une hospitalisation et une nutrition entérale sur SNG. La prescription de traitements antiémétiques non toxiques devra être envisagée dans les tableaux de vomissements sévères.

4.5.2 La prise en charge des grossesses non planifiées

En cas de grossesse non planifiée et de taux de Phé élevés, le risque d'EFP est élevé et devra être expliqué à la patiente et une consultation auprès d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal devra être organisée. En cas de poursuite de la grossesse, il faudra réduire les apports en Phé en urgence, en évitant la perte de poids, pour atteindre les taux cibles le plus rapidement possible.

Les patientes doivent être vues en urgence dans les 24 heures, avec une mesure du taux de Phé avant tout traitement, pour initier immédiatement un traitement diététique d'urgence (70 g/j d'équivalents protidiques par les AA) puis une reprise des apports en Phé lorsque le taux cible sera atteint. La difficulté de reprendre en urgence un régime strict peut nécessiter une aide à domicile voire une hospitalisation. Les produits spéciaux (mélanges d'AA et produits hypoprotidiques) devront être fournis à la patiente en urgence en attendant que la prise en charge sociale et que les commandes puissent être faites en urgence.

4.5.3 L'accouchement et l'allaitement

► L'accouchement

L'accouchement se fera avec une prise en charge obstétricale classique, en encourageant les femmes à poursuivre leur régime hypo-protidique habituel hors période de grossesse (objectifs

PHE < 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]), ou à reprendre leur traitement par BH4 après l'accouchement s'il avait été interrompu (en dehors de l'allaitement), pour éviter le rebond des taux de Phé et favoriser un meilleur équilibre émotionnel pendant le post-partum.

► L'allaitement

Les enfants non PCU de mère PCU peuvent métaboliser la Phé contenue dans le lait maternel. En Europe, en l'absence de données publiées, le BH4 est contre-indiqué pendant l'allaitement. Etant donné que l'utilisation du BH4 est autorisée pendant l'allaitement par l'AMM aux USA et qu'aucune donnée négative n'a été publiée, la poursuite du traitement par BH4 chez les femmes PCU allaitantes est recommandée par le groupe d'experts français sur la PCU.

D'un point de vue nutritionnel, pendant l'allaitement, il convient d'augmenter les apports énergétiques (500 à 650 Kcal/j pendant les 6 premiers mois) et protidiques (15g /j par rapport à la grossesse).

Enfin, il est nécessaire d'apporter un soutien nutritionnel et émotionnel, à toutes les patientes PCU pendant l'allaitement, qu'elles aient choisi ou non de continuer le régime

4.5.4 Le suivi de l'enfant après l'accouchement

Les enfants issus de grossesse bien suivies, avec régime préconceptionnel et équilibre optimal pendant la grossesse ne nécessitent, à priori, aucun suivi particulier. Néanmoins, étant donné l'absence de suivi longitudinal de ces enfants, un suivi régulier associant un examen clinique et une évaluation neuropsychologique pourront être proposés.

Après les grossesses, notamment pour les grossesses non programmées ou si l'équilibre métabolique n'était pas optimal, il est recommandé de faire suivre les enfants dans un centre spécialisé en raison des risques malformatifs (examen clinique et échographies abdominale, cardiaque et transfontanellaire) et neurologiques (difficultés cognitives).

4.5.5 Les grossesses et le traitement par BH4

Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du BH4 pendant la grossesse. Il est stipulé dans le RCP que l'utilisation du BH4 ne sera envisagée pendant la grossesse que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.

Donc, dans le RCP, le BH4 peut être utilisé pendant la grossesse si :

- La femme est connue comme sensible au BH4 (génotype, résultats du test de charge en BH4)
- La femme ne parvient pas à atteindre les taux cibles de Phé avec un régime limité en Phé (échec du traitement diététique seul) avant voire en cours de grossesse

Néanmoins, comme les études publiées ont montré l'efficacité et l'absence de toxicité du BH4 pendant la grossesse, le BH4 peut être maintenu s'il est débuté avant la conception et qu'il permet, chez une patiente au statut répondeur, de maintenir un équilibre métabolique et nutritionnel optimal, à la dose minimale efficace. De plus, il permet une augmentation des protéines naturelles dans l'alimentation, ce qui est bon pour le développement nutritionnel fœtal.

4.6 Qualité de vie

Les index de qualité de vie représentent un autre marqueur important de la prise en charge. Ce paramètre concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale. La passation du questionnaire conçu pour évaluer spécifiquement la qualité de vie dans la phénylcétonurie (questionnaire PKU-QOL©) est recommandée en parallèle de l'évaluation neuropsychologique.

Annexe 1. Modalités pratiques de réalisation du test au BH4.

► Objectifs du test.

- Faire le diagnostic néonatal des porteurs d'une anomalie du métabolisme du BH4 ou d'un déficit en DNAJC12.
- Identifier les patients PCU sensibles au BH4

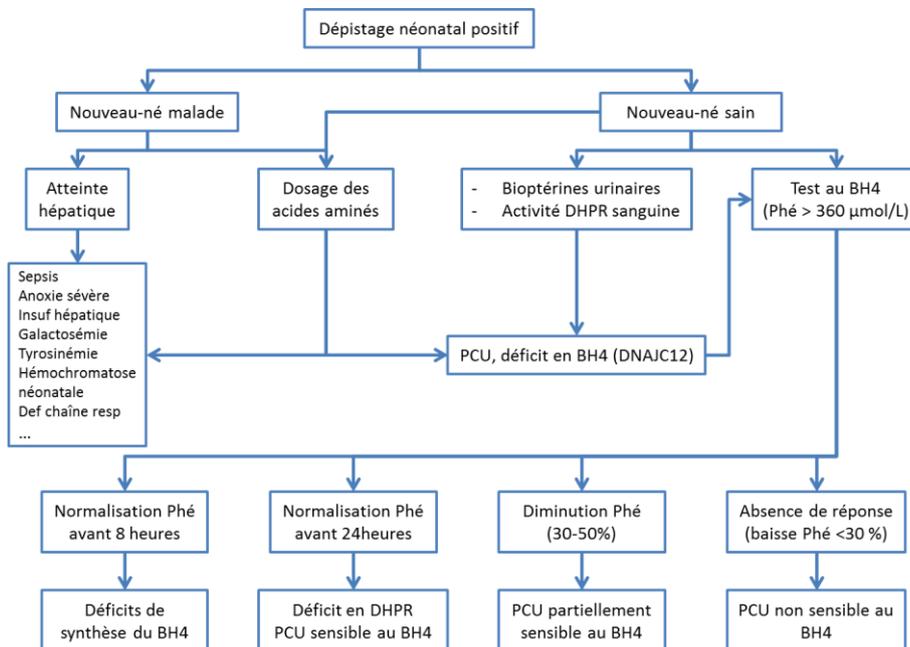
► Modalités des tests au BH4

- Test néonatal :
 - Charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un enfant dont le taux de Phé est $> 360 \mu\text{mol/L}$ ou 6.0 mg/dL avant la mise sous régime
 - - Préparation du BH4 : un comprimé de Kuvan (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2mL/kg.
 - Dosage de la Phé aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h
- Test tardif :
 - Le test ne doit être réalisé que chez les patients ayant une indication à être traités (taux sans traitement supérieur à $360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) jusqu'à l'âge de 12 ans ou supérieur à $600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) après 12 ans).
 - Le test doit être réalisé chez les patients dont le génotypage ne permet pas de déterminer à lui seul la sensibilité ou non du patient à la saproptérine (Kuvan[®]) (génotypage non fait, présence d'au moins une mutation non BH4 sensible ou de sensibilité inconnue).
 - - Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au BH4 (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
 - Si les taux de Phé sont dans les valeurs désirées pour l'âge, un essai thérapeutique sera réalisé avec une dose de 20 mg/kg/j en augmentant progressivement les apports en Phé jusqu'à dépasser les taux désirés pour l'âge afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.
 - Dosage de la Phé aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h le premier jour puis tous les jours le matin à jeûn pendant une semaine et à J14 .

► Interprétation

- En période néonatale, une normalisation avant le temps 8 heures doit faire suspecter une anomalie du métabolisme du BH4
- Une baisse du taux de Phé à des valeurs $< 360 \mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] ou $< 600 \mu\text{mol/L}$ [10mg/dL] après 12 ans doit faire envisager un traitement par BH4.
- Une baisse du taux de Phé de plus de 30% du taux initial sans normalisation définit une sensibilité partielle au BH4. L'intérêt du traitement par BH4 devra être évaluée au cas par cas en fonction de l'âge de l'enfant, de l'intensité de la réponse et de l'objectif thérapeutique qui dépend de l'âge du patient.
- Une absence de baisse du taux de Phé, ou une baisse de moins de 30% du taux initial définit la non sensibilité au BH4.

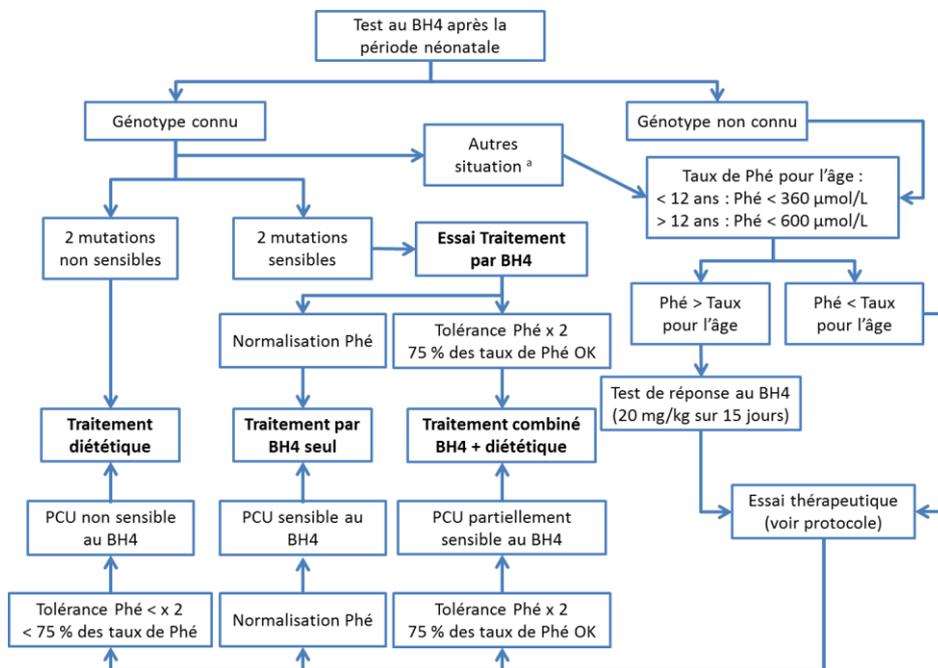
Annexe 2. Conduite à tenir devant un dépistage néonatal positif pour hyperphénylalaninémie



Légende :

- Insuff hépatique : insuffisance hépatique
- Déf chaîne resp : déficit de la chaîne respiratoire

Annexe 3. Réalisation et interprétation du test de charge au BH4 après la période néonatale



a : autre situation : génotype inconnu ou présence d'une seule mutation sensible

Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques remboursables (ordonnances AGEPS avril 2018)

AGEPS – AGENCE GENERALE DES EQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTE
LISTE DES PRODUITS DE SANTE DISPONIBLES A L'AGEPS
DANS LE CADRE D'UNE PHÉNYLCETONURIE

MELANGE D'ACIDES AMINES

ADD-INS NUTRICIA
NOPHENYL 8+ TARANIS LACTALIS
NOPHENYL ENFANTS TARANIS LACTALIS
NOPHENYL NOURRISONS TARANIS LACTALIS
PHENYL FREE 1 MEAD JOHNSON BMS
PHENYL FREE 2 MEAD JOHNSON BMS
PHENYL-FREE 2 HP MEAD JOHNSON BMS
PHLEXY 10 AGRUMES NUTRICIA
PHLEXY 10 FRUITS TROPICAUX NUTRICIA
PHLEXY 10 POMMES CASSIS NUTRICIA
PKU 2 MIX MILUPA NUTRICIA
PKU 2 SHAKE CHOCOLAT MILUPA NUTRICIA
PKU 2 SHAKE FRAISE MILUPA NUTRICIA
PKU 3 SHAKE CAFE MILUPA NUTRICIA
PKU ANAMIX INFANT NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR CHOCOLAT NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR NON AROMATISE NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR ORANGE NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR VANILLE NUTRICIA
PKU COOLER 15 ORANGE VITAFLO
PKU COOLER 15 ROUGE (FRAMBOISE VANILLE VITAFLO)
PKU COOLER 15 VIOLET (RAISIN) VITAFLO
PKU EXPRESS NEUTRE VITAFLO
PKU GEL NEUTRE VITAFLO
PKU LOPHLEX LQ 10 ORANGE NUTRICIA
PKU LOPHLEX LQ 10 TROPICAL NUTRICIA
XP MAXAMUM NON AROMATISE NUTRICIA
XP MAXAMUM ORANGE NUTRICIA

PRODUITS ENERGETIQUES SANS PROTEINES

DUOCAL POUUDRE SUPER SOLUBLE NUTRICIA
ENERGIVIT POUUDRE NUTRICIA
MAXIJUL POUUDRE SUPER SOLUBLE NUTRICIA
PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL TARANIS LNS 125G
PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE TARANIS LNS 125G
PFD1 MEAD JOHNSON BMS

LISTE DES ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES (1/2)

ANIMAL PASTA LOPROFIN NUTRICIA 500G
AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)
AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)
AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)
AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)
BISCOTTES TARANIS LNS 250G
BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G
BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G
BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G
BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G
BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G
CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN NUTRICIA 500G
CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)
CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)
CEREALES LOOPS LOPROFIN NUTRICIA 375G
CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G
CERECAL + VANILLE LNS 400G
COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G
COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G
COUSCOUS TARANIS LNS 500G
CRACKERS HERBES LOPROFIN NUTRICIA 150G
CRACKERS NATURE LOPROFIN NUTRICIA 150G
DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)
DALIA Poudre TARANIS LNS 400G
FARINE MIX LOPROFIN NUTRICIA 500G
FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN NUTRICIA 500G
LASAGNE LOPROFIN NUTRICIA BT 250G
MAGIC MIX PICOT LNS 300 G
MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)
PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)
PAIN TRANCHE LOPROFIN NUTRICIA 400G
PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G
PENNE MACARONI LOPROFIN NUTRICIA 500G
PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G
PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)
RIZ LOPROFIN NUTRICIA 500G
SEMOULE TARANIS LNS 500G
SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G
SNOPRO LOPROFIN NUTRICIA TETRA (27 X 200ML)
SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G
SPAGHETTI LOPROFIN NUTRICIA 500G
SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN NUTRICIA 100G
SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)
SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN NUTRICIA 250G
TAGLIATELLES LOPROFIN NUTRICIA 250G
TOASTS SANAVI LNS 200G

VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)

VITAMINES

FRUITIVITS SACHETS VITAFLO

PHLEXYVITS COMPRIMÉS NUTRICIA

PHLEXYVITS SACHETS NUTRICIA

SERAVIT PEDIATRIQUE BT NUTRICIA

Annexe 5 : Exemple d'ordonnance type pour la prescription des aliments hypoprotidiques

NOM ET PRENOM DU PATIENT :	AGE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES

PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités
246158 PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423 CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
245995 PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990 CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
245984 BISCOFFES TARANIS LNS 250G		BT	245945 BISCUITS Caramel SANAVI LNS 125G		BT
248701 TOASTS SANAVI LNS 200G		BT	245947 BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234821 CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	248200 BISCUITS PERTES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
234838 CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	247450 BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
246020 SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G		SC	245951 BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT
243492 SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	245966 COOKIES PERTES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
238084 FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	289886 LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
245994 MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	242911 CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
248741 SUBSTITUT D'OEUF LOPROFIN SHS 250G	2X	SC	245993 CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
218609 SUBSTITUT DE BLANC D'OEUF LOPROFIN SHS 100G		BT	248609 PETITS GOUTERS ECLATS Caramel TARANIS LNS(4X4) 130G		BT
243568 ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	245569 CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
249117 COQUILLETTES TARANIS LNS NEW 500G		BT	243866 PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT
245987 COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	218443 VITA B/WI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234790 PUSILJI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	242725 DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
245944 PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	245999 DALIA POUFRE TARANIS LNS 400G		BT
234784 PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	247879 SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
234778 RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	218414 AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246019 SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	218420 AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246021 SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218383 AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761 SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218437 AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808 TAGLIAT ELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	245958 MAGIC MIX PCOF LNS 500 G		BT
248891 PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4X	UN	248832 CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT
248599 PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4X	UN			

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : fois

Octobre 2017

Annexe 6. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr François Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital d'enfants, Vandœuvre-les Nancy

Groupe de rédaction et de pilotage

Dr Jean-Baptiste Arnoux. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Mme Murielle Assoun, Diététicienne, Unité Transversale d'Education Thérapeutique, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Dr Magalie Barth, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU Angers

Dr Aline Cano, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone Enfants, Marseille
Mme Marie Canton, Neuropsychologue, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandœuvre-les Nancy
Dr Sybil Charrière, Service d'endocrinologie et centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL Lyon
Dr David Cheillan, Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est. Groupement Hospitalier Est – Hospices Civils de Lyon. Lyon
Pr François Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandœuvre-les Nancy
Dr Alain Fouilhoux, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL, Lyon
Pr François Labarthe, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Tours
Pr François Maillot, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Tours
Dr Nadia Meddour, Pharmacienne, AGEPS, Paris
Dr Karine Mention, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Pr Loïc de Parscau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU Morvan, Brest
Mme Annick Perrier, Diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL, Lyon
Mme Carole Rousseau, Diététicienne, Hôpital Trousseau, Paris

Groupe de lecture

Dr P Broue. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse.

Mme Marie Devaux. Association des feux follets.

Dr Claire Douillard. Service d'Endocrinologie. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. CHU de Lille.

Dr C Dumesnil. Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme. Service de Pédiatrie. Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1, rue de Germont. 76000, Rouen.

Mr L François. Diététicien. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Hôpital Robert Debré. Paris.

Pr V Gajdos. Service de pédiatrie. Hôpital Antoine-Béclère. Clamart.

Dr C Gay, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme. Service de Pédiatrie. CHU - Hôpital Nord, Saint Priest en Jarez.

Dr Manuel Schiff. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Hôpital Robert Debré. Paris.

Annexe 7. Références

- Recommendations on the dietary management of Phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68(3):426-7.
- Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. *Journal Officiel*;13 octobre 2000:16250-4.
- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperPhénylalaninémie. *Arch Pediatr* 2005;12(5):594-601.
- Agostoni C, Verduci E, Fiori L, Riva E, Giovannini M. Breastfeeding rates among hyperPhénylalaninemic infants. *Acta Paediatr* 2000;89(3):366-7.
- Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood Phenylalanine levels in patients with Phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(3):414-21.
- Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. A study of bone turnover markers in prepubertal children with Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2004;163(3):177-8.
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Bilan d'activité 2016. Paris: AFDPE; 2016.
- Bell S M, Wendt D J, Zhang Y, Taylor T W, Long S, Tsuruda L, et al. Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *PLoS one* 2017;12:e0173269.
- Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperPhénylalaninémias: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77(4):304-13.
- Bilder D A, Kobori J A, Cohen-Pfeffer J L, Johnson E M, Jurecki E R, Grant M L. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Molecular genetics and metabolism* 2017;121:1-8.
- Blau N. Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU. *J Inher Metab Dis* 2008;31(1):2-3.
- Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):158-63.
- Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Molecular genetics and metabolism* 2010;99:109-15.
- Boot E, Hollak C E M, Huijbregts S C J, Jahja R, van Vliet D, Nederveen A J, et al. Cerebral dopamine deficiency, plasma monoamine alterations and neurocognitive deficits in adults with phenylketonuria. *Psychological medicine* 2017:1-12.
- Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for Phenylalanine level control in Phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158(1):46-54.
- Burgard P. Development of intelligence in early treated Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S74-S79.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, 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 Inher Metab Dis* 2007;30(5):700-7.
- Cerone R, Schiaffino MC, Fantasia AR, Perfumo M, Birk Moller L, Blau N. Long-term follow-up of a patient with mild tetrahydrobiopterin-responsive Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2004;81(2):137-9.
- Chen L, Woo SL. Complete and persistent Phenotypic correction of Phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine Phenylalanine hydroxylase cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(43):15581-6.
- Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Revue neurologique* 2014;170:280-7.
- Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2017;30:515-23.
- de Groot M J, Hoeksma M, Reijngoud D J, de Valk H W, Paans A M, Sauer P J, van Spronsen F J. Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet journal of rare diseases* 2013;8:133.
- Demirdas S, van Spronsen F J, Hollak C E M, van der Lee J H, Bisschop P H, Vaz F M, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Annals of nutrition & metabolism* 2017;70:111-21.
- Desviat LR, Pérez B, Bèlanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2):157-62.
- Dolan BEK R, Bekins C, Schuett V. Diet Intervention Guidelines for Adults with Untreated PKU <http://pkunews.org/adults/guide.htm1998>.
- Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *International journal of endocrinology and metabolism* 2014;12:e16061.
- Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal Phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr* 2004;163(9):540-6.
- Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, et al. Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008;84(9):561-7.
- Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of sapropterin in patients with Phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(12):817-25.
- Feillet F, Muntau A C, Debray F G, Lotz-Havla A S, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez M B, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:753-62.
- Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in Phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150(6):627-30.
- Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of BH4-responsiveness in Phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. *Mol Genet Metab* 2005;86 Suppl 1:S67-S74.
- Garcia M I, Araya G, Coe S, Waisbren S E, de la Parra A. Treatment adherence during childhood in

- individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Molecular genetics and metabolism reports* 2017;11:54-8.
- Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected Phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2003;47(Pt 2):146-52.
- Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Seyedin BF, Aledavood AR, Seyed S, et al. Prevalence of classical Phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *J Inherit Metab Dis* 2009;[Epub ahead of print].
- Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and Phenylethylamine a harmful compound in Phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83(4):337-40.
- Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 2014;112:9-16.
- Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:103-24.
- Grosse SD. Late-treated Phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child development*. 2010;81(1):200-11.
- Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- 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(6):697-712.
- Holmgren G, Blomquist HK, Samuelson G. Positive effect of a late introduced modified diet in an 8-year-old pku child. *Neuropaediatrie*. 1980;11(1):76-9.
- Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with Phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):47-53.
- Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1523-9.
- Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldberg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the Phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with Phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 1999;67(2):148-55
- Koch R. Maternal Phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics* 2008;122(6):1367-8.
- Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for Phenylketonuria. *J Pediatr* 2014; 164: 895–99 e2.
- Keil S, Anjema K, van Spronsen F J, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013;131:e1881-8.
- Kor D, Yilmaz B S, Bulut F D, Ceylaner S, Mungan N O. Improved metabolic control in tetrahydrobiopterin (BH4), responsive

- phenylketonuria with sapropterin administered in two divided doses vs. a single daily dose. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM 2017;30:713-8.
- Lammardo A M, Robert M, Rocha J C, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2013;110 Suppl:S1-5.
- Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New Engl J Med* 1980;303:1202-8.
- Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 2007;92(4):287-91.
- Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric Res* 2001;49:636-42.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. 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(9586):504-10.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for Phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(3):179-86.
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):299-303.
- MacDonald MJ, D'Cunha GB. A modern view of Phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol* 2007;85(3):273-82.
- Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J of Inherit Metab Dis* 2007;30:198-201.
- Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with Phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood Phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):700-5.
- Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood Phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):153-8.
- Mazzola P N, Karikas G A, Schulpis K H, Dutra-Filho C S. Antioxidant treatment strategies for hyperphenylalaninemia. *Metabolic brain disease* 2013;28:541-50.
- McHugh et al. 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.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with Phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):202-8.
- Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild Phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;347(26):2122-32.
- Muntau A C, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, et al. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in

- PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12:47.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972-82.
- Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Molecular genetics and metabolism reports* 2016;8:103-10.
- Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall S K, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology* 2017;31:255-67.
- Pey AL, Ying M, Cremades N, Velazquez-Campoy A, Scherer T, Thöny B, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat Phenylketonuria. *J Clin Invest* 2008;118(8):2858-67.
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block Phenylalanine transport into brain tissue in patients with Phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103(8):1169-78.
- Pinto A, Almeida M F, Ramos P C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, et al. Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Oct;71(10):1230-1234.
- Posner J, Gorman D, Nagel BJ. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid Phenylketonuria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(2):228-30.
- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:374-82.
- Rocha J C, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Molecular genetics and metabolism* 2013;110 Suppl:S18-24.
- Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall S K, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology* 2017;31:242-54
- Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *Journal of neurology* 2014;261:2446-8.
- Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatrics* 2000;136:57-61.
- Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, et al. Variability of blood-brain ratios of Phenylalanine in typical patients with Phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(3):276-84.
- Sanford M, Keating GM. Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperPhenylalaninaemia. *Drugs* 2009;69(4):461-76.
- Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, et al. A different approach to treatment of Phenylketonuria: Phenylalanine degradation with recombinant Phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(5):2339-44.
- Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G,

- et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr* 2004;93(12):1596-600.
- Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
- Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *American journal of public health*. 1985;75(1):39-42.
- Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with Phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3983-7.
- Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S70-S73.
- Scriver C, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency 2008. <http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/abstract/part8/ch77>.
- Sitta A, Barschak AG, Deon M, Barden AT, Biancini GB, Vargas PR, et al. Effect of short- and long-term exposition to high Phenylalanine blood levels on oxidative damage in Phenylketonuric patients. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(3):243-7.
- Tansek M Z, Groselj U, Kelvisar M, Kobe H, Lampret B R, Battelino T. Long-term BH4 (sapropterin) treatment of children with hyperphenylalaninemia - effect on median Phe/Tyr ratios. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : *JPEM* 2016;29:561-6.
- Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J of Inherit Metab Dis* 2012;35:993-9.
- Thöny B, Ding Z, Martínez A. Tetrahydrobiopterin protects Phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett* 2004;577(3):507-11.
- Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with Phenylketonuria. *European journal of pediatrics*. 2000;159 Suppl 2:S145-8.
- Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult Phenylketonuria outcome and management. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104 Suppl:S26-30.
- Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan Adult Maternal Paediatric European registry (KAMPER®) multinational observational study: baseline and 1-year data in phenylketonuria patients responsive to sapropterin. *JIMD Rep*. 2015;23:35-43.
- van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of Phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068-77.
- van Spronsen F J, van Wegberg A M, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch A M, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;5:743-56.
- van Vliet D, Bruinenberg V M, Mazzola P N, van Faassen M H, de Blaauw P, Kema I P, et al. Large

- Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. *PLoS one* 2015;10:e0143833.
- van Wegberg A M J, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch A M, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12:162.
- Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with Phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;100(3):229-33.
- Viall S, Ayyub O, Raspberry M, Lyons K, Ah Mew N. "Mild" hyperphenylalaninemia? A case series of seven treated patients following newborn screening. *Molecular genetics and metabolism* 2017;122:153-5.
- Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, Shifrin H, Allred E, Azen C, et al. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal Phenylketonuria: the Maternal PKU Collaborative Study. *JAMA* 2000;283(6):756-62.
- Waisbren SE, Noel K, Fahrback 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.
- Waisbren S E, Prabhu S P, Greenstein P, Petty C, Schomer D, Anastasoae V, et al. Improved Measurement of Brain Phenylalanine and Tyrosine Related to Neuropsychological Functioning in Phenylketonuria. *JIMD reports* 2017;34:77-86.
- Waisbren S E, Rohr F, Anastasoae V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD reports* 2015;21:23-33.
- Wang L, Gamez A, Archer H, Abola EE, Sarkissian CN, Fitzpatrick P, et al. Structural and biochemical characterization of the therapeutic *Anabaena variabilis* Phenylalanine ammonia lyase. *J Mol Biol* 2008;380(4):623-35.
- Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD001507.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Güttler F, Harms E, et al. Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonPhenylketonuria hyperPhenylalaninemia. *Pediatr Res* 1997;42(3):378-84.
- Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldmann R, Grenzebach M, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated Phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(6):693-705.
- Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with Phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(5):487-96.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier Phenylalanine transport determines clinical outcome in Phenylketonuria. *Ann Neurol* 2001;50(4):463-7.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier Phenylalanine transport in siblings with classical Phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(6):431-6.
- Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R, Sawicka-Powierza J, Chrobot A, Didycz B, et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge

and attitudes to the daily diet - multi-centre study. *Nutrition & metabolism* 2017;14:57.

Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-75.

Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et des associations de patients

Centres de référence

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : Dr Dries Dobbelaere, clinique de pédiatrie Hopital Jeanne-de-Flandre
centre hospitalier universitaire, Lille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme :
Coordonnateur : Dr Nathalie Guffon, département de pédiatrie, hôpital
Mère-enfants, Hospices civils de Lyon.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme : Coordonnateur : Pr Brigitte Chabrol,
service de neurologie pédiatrique, CHU La Timone Enfants, Assistance publique - hôpitaux de
Marseille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur Pr P de Lonlay, Unité fonctionnelle métabolisme
Pôle 1 Pédiatrie générale et multidisciplinaire, hôpital Necker - Enfants Malades, hôpitaux de
Paris.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur Dr M Schiff, Neurologie pédiatrique et maladies métaboliques. Pôle de
pédiatrie médicale. Hôpitaux de Paris - Hôpital Robert Debré

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur, Dr P Broué, Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et
maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur, Pr F Labarthe, service de pédiatrie R, CHRU de Clocheville
49 Boulevard Béranger, Tours

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : Pr François Feillet, service de médecine infantile, centre hospitalier
universitaire Brabois, service de médecine infantile I, Vandœuvre- les-Nancy

Centres de compétence

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr G Morin, Service de Génétique, CHU Amiens-Picardie, Site Sud. Avenue
René Laennec-Salouël-D408. 80054, Amiens.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr M Barth, Département de biochimie et génétique. CHU Angers. 4, rue
Larrey, 49933, Angers

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Altuzarra, Service de médecine pédiatrique, CHRU de Besançon,
Hôpital Jean Minjot, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr D Lamireau, Service de Pédiatrie Médicale, CHU de Bordeaux,, GH Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076, Bordeaux ;

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr L de Parscau, service de pédiatrie et de génétique médicale, CHU Hôpital Morvan, 5 avenue Foch, 29609, Brest

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr A Arion. Service de Pédiatrie, CHU Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14000, Caen.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr F Huet, service de Pédiatrie, CHU de Dijon, 14, rue Paul Gaffarel, 21079, Dijon

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr G Besson, Service de Neurologie, Hôpital Nord CHU 38. Boulevard de la chantourne. 38700, La Tronche.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr A Bedu. Service de Pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant. 8, avenue Dominique Larrey, 87000, Limoges,

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr Alice Kuster. Service de Pédiatrie, CHU de Nantes, site Hôtel-Dieu. 1, Place Alexis-Ricordeau 44000 Nantes

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr B Gilbert-Dussardier, Service de Génétique Médicale, CHU de Poitiers. 2, rue de la Milétrie,CS 90577, 86000, Poitiers.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr N Bednarek, Service de pédiatrie B; CHU de Reims - American Memorial Hospital; 49 Rue Cognacq Jay; 51092 Reims

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr Léna Damaj, Service de Pédiatrie. CHU de Rennes, Hôpital Sud. 16, boulevard de Bulgarie. 35203, Rennes.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Dumesnil, Service de Pédiatrie. Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1, rue de Germont. 76000, Rouen.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Gay, Service de Pédiatrie. CHU - Hôpital Nord, avenue Albert Raimond, 42270, Saint Priest en Jarez.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr MT Abi-Warde, service de neuropédiatrie, CHU Hautepierre de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg

Annexe 9. Associations de patients

Association de patients : « Les Feux Follets »

« Association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de la phénylcétonurie, Maladies Métaboliques Héritaires nécessitant un traitement diététique »

1043, rue de la Vacquerie, 59230, Moncheaux

Tél. : 06 98 97 31 31

Mél : lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org

Site internet : www.phénylcétonurie.org

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44