

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR
EN PHARMACIE
SESSION FEVRIER 2020

Méthode de diagnostic de la PHENYLACETONURIE

AIT OURDJA DJOUHER
BOUSALEM ASMA

Encadreur : Dr AYACHI NABILA



Année :2021

Note d'évaluation :



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR
EN PHARMACIE
SESSION FEVRIER 2020

Méthode de prise en charge de la PHENYLACETONURIE

AIT OURDJA DJOUHER
BOUSALEM ASMA

Encadreur : Dr AYACHI NABILA

Année :2021

Note d'évaluation :

Sommaire

Liste des abréviations

Résumé

I- Introduction

1.1 La Phénylcétonurie

II- Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

2.2 Professionnels impliqués

2.3 Diagnostic et prise en charge initiale

III Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

3.2 Professionnels impliqués

3.3 Les objectifs du traitement

3.4 Le niveau de contrôle métabolique

3.5 Les différentes modalités thérapeutiques

3.6 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

3.7 La prise en charge des patients diagnostiqués tardivement

IV Suivi de la Phénylcétonurie

4.1 Objectifs.

4.2 Professionnels impliqués.

4.3 Modalités générales

4.4 Suivi du développement neuropsychologique.

4.5 La grossesse chez la femme phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente

4.6 Qualité de vie

V CONCLUSION

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

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

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

Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques

Annexe5. Références

Liste des abréviations

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

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

HAS Haute Autorité de Santé

IRM Imagerie par résonance magnétique

LAP Liste des actes et prestations

PMI Protection maternelle et infantile

RCP Résumé des caractéristiques du produit

Résumé

*La Phénylcétonurie est une maladie génétique liée à un déficit en Phénylalanine hydroxylase qui permet la transformation d'un acide aminé, la Phénylalanine en un autre acide aminé, la Tyrosine.

Le déficit entraîne une augmentation de la Phényl alaninémie qui est toxique pour le cerveau.

*La Phénylcétonurie représente les formes nécessitant un traitement (taux de Phénylalanine sans traitement ni régime $>360 \mu\text{mol/L}$ [$>6 \text{ mg/dL}$]),

- alors que les formes modérées (taux de Phénylalanine $<360 \mu\text{mol/L}$ [$<6 \text{ mg/dL}$]) appelées hyperPhénylalaninémie

- modérée permanente n'ont besoin que d'une simple surveillance.

La Phénylcétonurie 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.

Il faut savoir rechercher la Phénylcétonurie 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'embryo-foetotoxicité de taux élevés de Phénylalanine, il faut également rechercher la Phénylcétonurie 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 thérapeutique repose sur la baisse des taux de Phénylalanine, soit par un régime diététique contrôlé en Phénylalanine, soit par un traitement médicamenteux (saproptérine) soit par une combinaison de ces deux approches thérapeutiques.

Tout patient Phénylcétonurie 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.

I- Introduction

1.1 La Phénylcétonurie

1.1.1 Définition

La PHÉNYLCÉTONURIE est une affection génétique de transmission autosomique récessive.

Il s'agit d'une amino-acidopathie entraînant l'accumulation de Phénylalanine notamment dans le plasma et dans le cerveau.

Cette maladie résulte de mutations du gène de la Phénylalanine hydroxylase, situé sur le chromosome 12, qui assure la conversion de la Phénylalanine en Tyrosine.

Le diagnostic de PHÉNYLCÉTONURIE 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 tétrahydrobioptérine (le cofacteur de la phénylalanine hydroxylase), ainsi que les autres diagnostics différentiels, doivent être systématiquement éliminés avant d'affirmer le déficit en phénylalanine hydroxylase.

1.1.2 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 PHÉNYLCÉTONURIE et 1357 hyperPhénylalaninémies modérées permanentes (hyperphénylalaninémie modérée permanente) ont été dépistées.

Ceci donne une fréquence moyenne de 1/16 468 naissances pour la PHÉNYLCÉTONURIE et de 1/9 895 si l'on

inclut les hyperphénylalaninémie modérée permanente. Cette fréquence varie selon les régions.

1.3 Physiopathologie

La Phénylalanine est un acide aminé essentiel (ACIDES AMINÉS ESSENTIELS) dont les apports dépendent exclusivement de

l'alimentation. Ces apports doivent satisfaire les besoins pour le métabolisme de la Phénylalanine qui est indispensable à la synthèse de la Tyrosine et à la synthèse des protéines de l'organisme.

Le taux de Phénylalanine est constant quel que soit l'âge ($58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$). Les besoins physiologiques en Phénylalanine chez l'homme varient peu avec l'âge.

Dans la phénylcétonurie il existe un déficit de la transformation de la Phénylalanine en Tyrosine.

Le taux de Phénylalanine sérique augmente au prorata de la sévérité du déficit enzymatique. En conséquence, les patients atteints

de phénylcétonurie ne peuvent tolérer qu'une quantité restreinte de Phénylalanine journalière.

L'augmentation des taux

sanguins de Phénylalanine entraînent une augmentation des taux cérébraux, responsable de la symptomatologie clinique. La pathogénie de la phénylcétonurie résulte de plusieurs mécanismes :

Plusieurs métabolites toxiques s'accumulent dans le cerveau, essentiellement la Phénylalanine elle-même

mais aussi des métabolites secondaires (Phénylalaninénylactate, Phénylalaninénylpyruvate et Phénylalaninénylacétate). Le déficit

en phénylalanine hydroxylase est responsable d'un déficit en Tyrosine qui devient un acides aminés essentiel. Or la Tyrosine est le précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline qui vont devenir

déficitaires. Le déficit en Tyrosine entraîne également un déficit en mélanine qui va engendrer les anomalies cutanées et phanériennes observées dans les PHÉNYLCÉTONURIE non traitées.

La Phénylalanine entre en compétition avec les autres ACIDES AMINÉS neutres pour pénétrer dans le cerveau car ils

utilisent un transporteur commun (LAT1). L'hyperPhénylalaninémie est donc responsable d'un

déficit intracérébral en ACIDES AMINÉS neutres, en particulier de la Tyrosine 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 Phénylalaninotype et il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients phénylcétonurie auraient une intelligence normale sans traitement. L'histoire naturelle de la phénylcétonurie peut être modifiée par l'influence de gènes modificateurs. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phénylalanine dont les taux sanguins ne sont qu'un reflet infidèle.

1.1.4 Classification

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

- LA phénylcétonurie (taux de Phénylalanine > 360 $\mu\text{mol/L}$ [$> 6 \text{ mg/dL}$]) qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime contrôlé en Phénylalanine et/ou traitement par tétrahydrobioptérine) :
- l'hyperphénylalaninémie modérée permanente (taux de Phénylalanine 120- 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 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 phénylalanine hydroxylase qui peut persister quelques semaines à quelques mois.

Le taux de Phénylalanine 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 phénylcétonurie ou hyperphénylalaninémie modérée permanente, surtout pour les formes frontières 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 phénylcétonurie ou hyperphénylalaninémie modérée permanente.

1.1.5 Évolution et pronostic

L'évolution naturelle de la phénylcétonurie 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'hyperphénylalaninémie modérée permanente ont un devenir normal et ne nécessitent pas de traitement tant que les taux de Phénylalanine restent inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et < 600 $\mu\text{mol/L}$ [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.

II- 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 phénylalanine hydroxylase 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 phénylcétonurie 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 phénylcétonurie basé sur le dosage de la Phénylalanine 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 Phénylalanine est supérieur à 180 $\mu\text{mol/L}$ [3mg/dL].

La prise en charge immédiate dépend du niveau de Phénylalanine. Schématiquement, deux situations sont possibles :

- Lorsque le taux de Phénylalanine est compris entre 180 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [3 – 6mg/dL], un prélèvement de contrôle est réalisé.

Si le taux de contrôle est inférieur à 180 $\mu\text{mol/L}$, le dépistage est classé comme négatif.

En revanche, si le taux de Phénylalanine reste supérieur à 180 $\mu\text{mol/L}$, 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 Phénylalanine est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL] au dépistage ou entre 180 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [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 Phénylalanine.
- Profil des ptérides urinaires et mesure de l'activité dihydroptéridine réductase sanguine pour dépister une anomalie du métabolisme du tétrahydrobioptérine. Ces prélèvements doivent être réalisés avant la prise de tétrahydrobioptérine pour le test néonatal.
- Bilan hépatique et chromatographie des acides aminés (ACIDES AMINÉS) plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperPhénylalaninémie
- Génotypage
- Test au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 Phénylalanine. Ce changement méthodologique entraînera une modification de la distribution des valeurs de Phénylalanine et donc des seuils de Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

Les déficits de synthèse ou de recyclage du tétrahydrobioptérine 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 tétrahydrobioptérine) et une déplétion secondaire en folates cérébraux (déficit en dihydroptéridine réductase). Ces déficits nécessitent un diagnostic et un traitement urgents. Ils seront diagnostiqués par l'étude systématique des ptérides urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase 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 phénylalanine hydroxylase mais également les autres hydroxylases responsables de la synthèse des neurotransmetteurs. Ces patients nécessitent un traitement par tétrahydrobioptérine 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, Tyrosineosinémie, 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 ACIDES AMINÉS 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 Phénylalanine maternelle doit être effectué chez toute femme dont l'enfant présente une microcéphalie inexplicée et/ou des signes d'embryofœtopathie (embryofœtopathie phénylalaninénycétonurique) non étiquetée qui peuvent être dus à une phénylcétonurie maternelle non diagnostiquée. Ce diagnostic est essentiel pour la prise en charge de la patiente et la prévention du risque de récurrence d'embryofœtopathie phénylalaninénycétonurique.

Un bilan complet d'hyperPhénylalaninémie devra être réalisé pour tous les patients diagnostiqués (élimination d'une anomalie du métabolisme du tétrahydrobioptérine, génotype et étude de la sensibilité au tétrahydrobioptérine). 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 Phénylalanine 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 Tyrosineosinémie.

L'analyse moléculaire

1040 variants ont été décrits dans le gène de la phénylalanine hydroxylase .

Il est justifié d'effectuer une analyse moléculaire au regard de la corrélation qui existe entre le génotype et la sensibilité au tétrahydrobioptérine.

La présence de deux mutations sensibles entraîne une réponse au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE dans la plupart des cas, alors que la présence de deux mutations non sensibles ne permet pas d'espérer une réponse au tétrahydrobioptérine.

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 tétrahydrobioptérine.

► Le test au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

Le test au tétrahydrobioptérine consiste à tester l'efficacité du tétrahydrobioptérine pour faire baisser les taux de Phénylalanine. En période néonatale, en cas de positivité, il permet également d'orienter rapidement le diagnostic vers les déficits primaires en tétrahydrobioptérine et en DNAJC12. Pour les patients phénylcétonurie , 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 tétrahydrobioptérine (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 phénylcétonurie 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 $\mu\text{mol/L}$ [8.6 mg/dL] de Phénylalanine. Leur sévérité est corrélée aux taux circulants de Phénylalanine, et elles sont réversibles lorsque les taux de Phénylalanine 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., nous proposons une classification simplifiée:

- Les patients hyperphénylalaninémie modérée permanente sont ceux dont les taux de Phénylalanine sont inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui ne nécessitent donc pas de traitement.
- Les patients phénylcétonurie sont ceux dont les taux de Phénylalanine sont supérieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui doivent être traités.

Au sein des patients phénylcétonurie , on pourra déterminer deux sous-groupes en fonction de la sensibilité ou non au tétrahydrobioptérine (phénylcétonurie tétrahydrobioptérine sensibles ou non).

2.3.7 Prise en charge des hyperphénylalaninémie modérée permanente (taux Phénylalanine 120-360 $\mu\text{mol/L}$)

Ces patients doivent être vus régulièrement en consultation et nécessitent une surveillance des taux de Phénylalanine qui doivent rester < 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL].

Les contrôles de Phénylalanine 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 hyperphénylalaninémie modérée permanente sous allaitement maternel (faible teneur en protéines du lait maternel donc en Phénylalanine), une vigilance accrue est nécessaire lors du sevrage car les taux peuvent alors dépasser 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL] et le patient s'avérer avoir une phénylcétonurie

La classification en phénylcétonurie ou en hyperphénylalaninémie modérée permanente 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 PHÉNYLCÉTONURIE

Le taux de Phénylalanine au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la phénylalanine hydroxylase mais aussi de la quantité des apports alimentaires en Phénylalanine (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 Phénylalanine est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL]. L'objectif thérapeutique est alors de maintenir les taux de Phénylalanine entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 et 6 mg/dL].

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

III-Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Établir le protocole de prise en charge des patients phénylcétonurie 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 tétrahydrobioptérine.
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente.
- Définir la prise en charge des patients adultes.
- Définir la prise en charge des patients phénylcétonurie 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 phénylcétonurie
- 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 phénylcétonurie étant directement liés au niveau de taux de Phénylalanine, la prise en charge thérapeutique a pour but de maintenir les taux de Phénylalanine 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 Phénylalanine. L'efficacité du traitement précoce justifie le dépistage néonatal systématique de cette maladie. La prise en charge devra permettre :

- de classer le patient (phénylcétonurie ou hyperphénylalaninémie modérée permanente)
- de déterminer le degré de tolérance en Phénylalanine (voir traitement diététique)
- de déterminer la sensibilité ou non au traitement médicamenteux (tétrahydrobioptérine)
- 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 Phénylalanine 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] (hyperphénylalaninémie modérée permanente) 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 protocole national de diagnostic et de soins, correspondent à des limites de sécurité au-delà desquelles des signes cliniques de carence (avec en particulier, un risque d'hypotrophie foétale en cas de taux de Phénylalanine trop bas pendant la grossesse chez une femme PHÉNYLCÉTONURIE) 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 Phénylalanine dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La Phénylalanine est un acides aminés 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 Phénylalanine, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la Phénylalanine. Les taux de Phénylalanine peuvent être équilibrés en limitant les apports alimentaires de cet acides aminés 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 phénylcétonurie situe ce besoin minimum autour de 180 à 200 mg/j. Sur cette base, la consommation quotidienne de Phénylalanine 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 phénylcétonurie a sa propre **tolérance en Phénylalanine**. La tolérance en Phénylalanine est définie par la quantité journalière maximale de Phénylalanine que le patient peut consommer tout en maintenant des taux de Phénylalanine 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 phénylalanine hydroxylase, la tolérance moyenne d'un patient phénylcétonurie 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 Phénylalanine dans la fourchette thérapeutique.

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

La Phénylalanine est contenue dans toutes les protéines naturelles en proportions variables selon leur origine animale ou végétale. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient phénylcétonurie, les aliments riches en protéines et donc en Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 acides aminés essentiels, certaines vitamines, minéraux et oligoéléments qui sont associés aux protéines animales.

L'alimentation du patient phénylcétonurie devra donc être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés qui en dehors de la Phénylalanine contiennent tous les autres acides aminés dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf).

Seule la teneur en Tyrosineosine est augmentée pour couvrir le besoin en cet acide aminé qui devient indispensable en cas de déficit en phénylalanine hydroxylase.

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 :

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 approchants 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.

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 phénylcétonurie.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phénylalanine du patient. Le contrôle métabolique doit être strict dans les 12 premières années de vie (120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 à 6mg/100mL]) puis le régime ne pourra s'élargir que dans la mesure où les dosages ne dépasseront pas 600 $\mu\text{mol/L}$ [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 Phénylalanine) 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 Phénylalanine :

- Les aliments riches en Phénylalanine 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 Phénylalanine sont permis en quantité contrôlée : fruits, légumes, pommes de terre.
- Les aliments dépourvus de Phénylalanine 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 Phénylalanine

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en Phénylalanine, 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 Phénylalanine correspond à un poids variable d'aliments selon leur richesse en Phénylalanine.

La tolérance en Phénylalanine du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 200 mg/jour de Phénylalanine correspond à 10 parts de Phénylalanine. Ces parts de Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 (APHÉNYLALANINETIT) est disponible sur la plupart des

smartphones ou tablettes numériques (systèmes Android et Apple) et permet de trouver facilement le contenu en Phénylalanine 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 Phénylalanine/100g de produit.

Cette méthode permet de ne peser que les pommes de terre et les légumes dont la teneur en Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (voir ci-dessous). Pour faire baisser le plus rapidement possible les taux de Phénylalanine, un régime sans Phénylalanine à base uniquement d'un mélange d'acides aminés adapté à l'âge est mis en place.

Lorsque le taux est $< 360 \mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL], la réintroduction de Phénylalanine 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 Phénylalanine jusqu'à des taux compris entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [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 Phénylalanine 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 Phénylalanine mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance. Les apports de Phénylalanine doivent être progressivement augmentés tant que les taux de Phénylalanine restent dans la fourchette recommandée pour l'âge (ex : entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] jusqu'à l'âge de 12 ans) pour rechercher la tolérance maximale en Phénylalanine 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 phénylcétonurie. Les taux de Phénylalanine devront rester $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [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 tétrahydrobioptérine).

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 Phénylalanine 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 Phénylalanine $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [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 Phénylalanine 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 PHÉNYLCÉTONURIE

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 PHÉNYLCÉTONURIE 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 Phénylalanine $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]. Ces recommandations imposent la poursuite des aliments hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés chez les patients PHÉNYLCÉTONURIE 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 Phénylalanine $< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]), la cible de

Phénylalanine peut être < 900 µmol/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 PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.

► **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 Phénylalanine.

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

Il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse dans la phénylcétonurie .

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 , Tyrosineosine, 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 (ACIDES AMINÉS NEUTRES)**

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

L'administration d'ACIDES AMINÉS NEUTRES permet ainsi de diminuer la quantité de Phénylalanine absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de Phénylalanine.

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 (TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE)

Intérêt et mécanisme d'action du TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

Le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique : tétrahydrobioptérine (ou TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE).

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 PHÉNYLCÉTONURIE qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement ».

A doses pharmacologiques, le dichlorhydrate de saproptérine accroît l'oxydation de la Phénylalanine en augmentant l'activité de la PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE.

Le TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE agit via un effet chaperon qui permet d'augmenter l'activité enzymatique de la PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE en stabilisant certaines formes mutantes de PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE.

L'augmentation de l'activité résiduelle de la PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE par le TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE permet de diminuer les taux de Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

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

La sensibilité au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 Phénylalanine spontanément élevé en raison du déficit enzymatique et du catabolisme propre aux premiers jours de vie. Le test au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 pterines 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE sera évaluée en fonction des résultats du génotype, si celui-ci est disponible (Annexe 3). En effet, la réponse au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE peut être prédite par le génotype.

- Les patients porteurs de 2 mutations dites TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE.
- 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (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 Phénylalanine supérieur aux objectifs de traitement (360 µmol/L ou 6 mg/dL).

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

- Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
- Si les taux de Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

Les patients les plus sensibles sont ceux qui ont une forme modérée de PHÉNYLCÉTONURIE. Néanmoins, on ne peut pas toujours prédire la sensibilité au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE uniquement sur la base de la tolérance en Phénylalanine 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 Phénylalanine.

Plusieurs types de réponses peuvent être observés.

En période néonatale :

- Baisse des taux de Phénylalanine $< 30\%$: le patient est considéré comme non-répondeur et le traitement par TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE saproptérine n'est donc pas justifié.
- Les taux de Phénylalanine diminuent en dessous de 360 µmol/L [6 mg/dL] : le patient est considéré comme pleinement répondeur et sera traité uniquement par TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE.
- Les taux de Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE sera discuté au cas par cas en fonction de la significativité de la chute des taux de Phénylalanine et de l'augmentation de la tolérance en Phénylalanine.

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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE, 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 Phénylalanine (< 30 %) : le patient est considéré comme non répondeur
- Les taux de Phénylalanine diminuent en dessous du seuil désiré pour l'âge, le patient pourra être traité par TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE
- 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine > 30 % après un test de réponse au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (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 Phénylalanine. La tolérance maximale en Phénylalanine sous traitement sera déterminée en augmentant chaque semaine les apports journaliers de Phénylalanine d'au moins 40mg en fonction des résultats du contrôle du taux de Phénylalanine 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 Phénylalanine soit significative, ce qui doit correspondre à :

- un maintien des taux de Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE avec au moins 75 % des taux de Phénylalanine 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 PHÉNYLCÉTONURIE 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 Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE permet une normalisation des taux de Phénylalanine sans prise d'acides aminés en raison de la baisse progressive de la posologie de TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE concomitante de la prise de poids du nourrisson,

la posologie minimale efficace sera celle qui permettra de maintenir les taux de Phénylalanine < 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] (elle sera déterminée par la posologie précédant celle du premier dosage de Phénylalanine qui remonte au-dessus du seuil de 360 $\mu\text{mol/L}$).

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 Phénylalanine, la posologie sera diminuée progressivement jusqu'à ce que les taux de Phénylalanine 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 Tyrosineosine ils doivent bénéficier d'un bilan nutritionnel annuel. En effet, si l'augmentation de leur tolérance en Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 PHÉNYLCÉTONURIE.

Les travaux de phase III montrent que 80 % des patients qui continuent le traitement ont un taux de Phénylalanine < 600 $\mu\text{mol/L}$ 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 leur développement 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 Phénylalaninénylcétonurique 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE
 - ▶ Si sensibilité : traitement par TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (+/- 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.

IV-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 Phénylalanine 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 Phénylalanine, TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE +/- 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 Phénylalanine

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic comme pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phénylalanine 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 Phénylalanine entre 2 à 6 mg/dL ou 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$.
- De 12 ans à 18 ans : maintien des taux de Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine 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 PHÉNYLCÉTONURIE 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 phénylcétonurie

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 PHÉNYLCÉTONURIE 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 phénylcétonurie

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).

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 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 La grossesse chez la femme phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente

En raison du risque d'embryofœtopathie (embryofœtopathie phénylalaninénylcétonurique) liée à l'hyperPhénylalaninémie maternelle, toute grossesse chez une femme phénylcétonurie nécessite une prise en charge rigoureuse, dans un centre qui associe une équipe métabolique expérimentée et une équipe obstétricale formée à la pathologie.

L'embryofœtopathie phénylalaninénylcétonurique liée à l'hyperPhénylalaninémie comprend un risque de malformation cardiaque si le taux de Phénylalanine est $> 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) pendant les huit premières semaines de grossesse.

Si l'hyperPhénylalaninémie se poursuit, le tableau d'embryofœtopathie phénylalaninénylcétonurique 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'embryofœtopathie phénylalaninénylcétonurique 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 Phénylalanine : $120 - 360 \mu\text{mol/L}$ [$2-6 \text{ mg/dL}$]). 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine

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 $360 \mu\text{mol/L}$ [$2-6 \text{ mg/dL}$] tout au long de la grossesse.

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

Les taux de Phénylalanine vont naturellement diminuer à la fin du second trimestre de grossesse en raison de la maturation du foie fœtal qui va métaboliser la Phénylalanine circulante. Il sera donc nécessaire d'augmenter progressivement les apports de Phénylalanine jusqu'à la fin de la grossesse. L'absence de l'augmentation des apports de Phénylalanine pendant le troisième trimestre de grossesse chez une femme PHÉNYLCÉTONURIE fait suspecter le diagnostic de PHÉNYLCÉTONURIE 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 phénylcétonurie 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 Phénylalanine seront variables en fonction de la sévérité de la phénylcétonurie. Ils seront semblables à la tolérance en Phénylalanine déterminée pendant l'enfance pour obtenir un contrôle métabolique strict.

Les apports en Phénylalanine initiaux seront de 300 à 770 mg /j selon la sévérité de la PHÉNYLCÉTONURIE avec une quantité minimale de Phénylalanine 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 Phénylalanine par paliers de 50 à 100 mg, sans délai, si les taux de Phénylalanine 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 PHÉNYLCÉTONURIE.

Chez la femme PHÉNYLCÉTONURIE il est recommandé d'apporter des équivalents protéiques journaliers pour un apport protéique 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 Phénylalanine.

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 hypoprotéiques 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'ACIDES AMINÉS 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 Tyrosineosine

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

4.5.1 Les nausées et les vomissements du début de grossesse

Chez la femme PHÉNYLCÉTONURIE, la survenue de nausées et de vomissements doit être prise en charge car ils réduisent la prise d'ACIDES AMINÉS 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 Phénylalanine élevés, le risque d'EMBRYOFŒTOPATHIE PHÉNYLALANINENYLCÉTONURIQUE 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 Phénylalanine 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 Phénylalanine avant tout traitement, pour initier immédiatement un traitement diététique d'urgence (70 g/j d'équivalents protidiques par les ACIDES AMINÉS) puis une reprise des apports en Phénylalanine 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'ACIDES AMINÉS 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE après l'accouchement s'il avait été interrompu (en dehors de l'allaitement), pour éviter le rebond des taux de Phénylalanine et favoriser un meilleur équilibre émotionnel pendant le post-partum.

► L'allaitement

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

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 PHÉNYLCÉTONURIE 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE pendant la grossesse. Il est stipulé dans le RCP que l'utilisation du TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE peut être utilisé pendant la grossesse si :

- La femme est connue comme sensible au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (génotype, résultats du test de charge en TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE)
- La femme ne parvient pas à atteindre les taux cibles de Phénylalanine avec un régime limité en Phénylalanine (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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE pendant la grossesse, le TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 foetal.

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-QUALITÉ DE VIE©) est recommandée en parallèle de l'évaluation neuropsychologique.

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

► Objectifs du test.

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

► Modalités des tests au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE

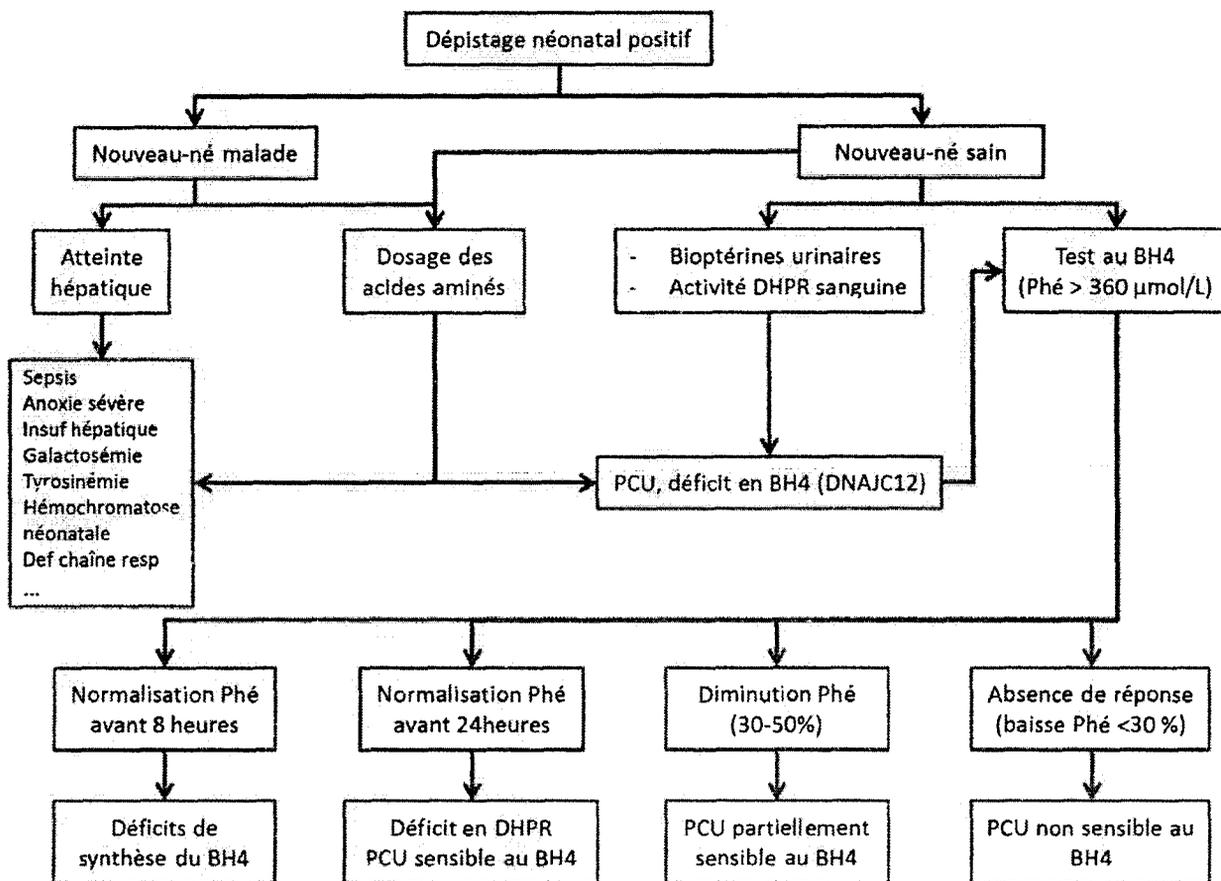
- Test néonatal :
 - Charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE chez un enfant dont le taux de Phénylalanine est $> 360 \mu\text{mol/L}$ ou 6.0 mg/dL avant la mise sous régime
 - - Préparation du TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE : un comprimé de Kuvan (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2mL/kg.
 - Dosage de la Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE sensible ou de sensibilité inconnue).
 - - Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
 - Si les taux de Phénylalanine 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 Phénylalanine jusqu'à dépasser les taux désirés pour l'âge afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.
 - Dosage de la Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE
- Une baisse du taux de Phénylalanine 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 TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE.
- Une baisse du taux de Phénylalanine de plus de 30% du taux initial sans normalisation définit une sensibilité partielle au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE. L'intérêt du traitement par TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE 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 Phénylalanine, ou une baisse de moins de 30% du taux initial définit la non sensibilité au TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE.

Ref :
Incidence of TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE-
responsiveness in
Phenylalanine-hydroxylase-deficient
Italian patients. Mol Genet Metab
2005;86 Suppl 1:S67-S74.

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



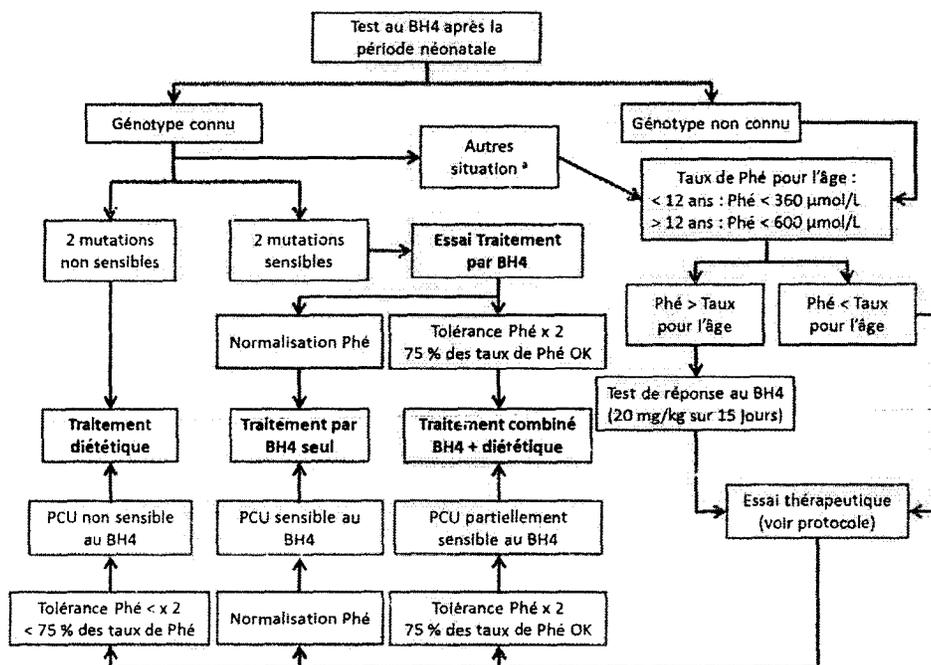
Légende :

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

Ref :

Incidence of
TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE-
responsiveness in
Phenylalanine-hydroxylase-deficient
Italian patients. Mol Genet Metab
2005;86 Suppl 1:S67-S74.

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



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

Ref :

Incidence of TÉTRAHYDROBIOPTÉRINE-responsiveness in Phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. Mol Genet Metab 2005;86 Suppl 1:S67-S74.

Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques

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

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 CARAMEL 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. 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.

Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperPhénylalaninémie. Arch Pediatr 2005;12(5):594-601.

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Bilan d'activité 2016. Paris: AFDPHE; 2016.

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.

