

**COMPTE RENDU DU 5<sup>e</sup> SYMPOSIUM PCU  
MERCK SERONO - 6 DECEMBRE 2013, PARIS**  
(participants : Laetitia DUBLASSY, Pierre MAUREL, Anne-Claire NICOLAS)

Validé par le Conseil Médical des Feux Follets ainsi que par l'AGEPS

Le 6 décembre 2013 a eu lieu le 5<sup>e</sup> Symposium PCU de Merck Serono à l'attention du corps médical (médecins, diététiciens) en provenance de toute la France et s'occupant notamment de la phénylcétonurie. En voici les grandes lignes pour les patients phénylcétonuriques. Pour les précédents symposiums, voir LIEN 52, 56, 59 et 68.

### Les produits spéciaux et la prise en charge

#### 1. Le point de vue de la commission d'alimentation (Pr François Feillet, Nancy) :

- **Les acteurs** : Médecins experts, diététiciens, CNAM aux débuts de la commission, pharmaciens AGEPS
  - **Les actions** : présentation des nouveaux produits à référencer, tests réalisés auprès d'un panel de patients, analyse des dossiers techniques
  - **La commission d'alimentation** se réunit 1 fois par an, après les validations ANSES (réunions du Comité de Nutrition Humaine 1 fois par mois)
  - **Questions** : existence légale ? nombre fini de références acceptables !
  - **le système risque de connaître des difficultés croissantes**, surtout en fonction de l'augmentation du nombre de patients pris en charge, plus que du nombre de références que l'AGEPS peut maîtriser (voir présentation de M. Huet sur l'AGEPS)
  - **différence entre la PCU et les autres maladies métaboliques à régime**
    - monopole AGEPS pour la France (PCU)
    - monopole AGEPS pour l'Île de France uniquement (autres maladies métaboliques)
- ⇒ En France, système de prise en charge des patients efficace, il faut en préserver la qualité, s'adapter

#### 2. Le fonctionnement en Europe (Murielle Assoun, Necker) : état des lieux

Résultats de la prise en charge en Europe des produits pour PCU, suite à questionnaire envoyé dans tous les pays d'Europe

ACIDES AMINES	ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prescription</b> : délivrance entre 1 et 6 mois, la plupart dans les pharmacies de quartier, livraison possible à domicile. En Europe, seuls la France et la République Tchèque ont un système de centralisation sur 1 hôpital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>prescription</b> : pas de prescription (8 pays), prescription nécessaire (7 pays comme la France)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prise en charge financière</b> : sans avance de frais (11 pays), avance mais remboursement ultérieur (4 pays)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Délivrance</b> : achats directs (8 pays : Internet, fournisseurs, pharmacies, magasins diét), livraison possible à domicile (11 pays), pharmacie de quartier (4 pays)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Qui paie</b> : assurance de santé publique (8 pays), sinon assurance privée ou aides de l'État</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prise en charge financière</b> : sans avance de frais (6 pays), aucune prise en charge (6 pays)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>% de cette contribution</b> : sans frais supplémentaire (11 pays), prise en charge jusqu'à quelques euros par produit (pour adultes ou + 16 ans)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Organismes de contribution</b> : aides de l'état</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liste</b> restrictive de produits (10 pays comme la France), non restrictif (5 pays)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>% de contribution</b> : 100% sans frais supplémentaires (7 pays), liste restrictive (7 pays)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Autorisation de produits</b> : très divers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Autorisation de produits</b> : très divers (assurance de santé publique, diététiciennes, gouvernement ...)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de produits disponibles (31 en France) : peu de réponses utilisables, au moins 10 MAA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Disponibilité</b> : au moins 20 aliments hypo (13 pays)</li> </ul>

- Forces et faiblesses des systèmes de prise en charge

Forces :

- Mélanges d'acides aminés pris en charge à 100% pour les 15 pays,
- pas de limitation du montant de cette contribution,
- délivrance en pharmacie de quartier pour 10 pays sur 15,
- nombre de produits dispos pour 12 pays sur 15,
- aliments pris en charge à 100% pour 7 pays

Faiblesses : absence de prise en charge des aliments hypoprotidiques pour 6 pays

### 3. Le point de vue de l'AGEPS (Dr Franck Huet, AGEPS)

#### Présentation de l'AGEPS : activité rétrocession (11 personnes)

- Nb d'ordonnances traitées >10000 pour les MMH, dont 5400 pour la PCU (46%)
- 40000 conditionnements préparés et envoyés par mois de 1 kg à 200 kg
- Patients suivis : 1129 PCU, 674 patients autres MMH
- Répartition par centres : 1100 patients (dont plus de 600 patients PCU) des 8 Centres de Référence et Centres de Compétence
- Produits dispensés : 165 ADDFMS, dont 31 MAA pour PCU, et 3 à 12 MAA pour chacune des autres MMH
- Ordonnance type pour MAA et pour produits hypos : aide à la prescription
- Réception des ordonnances, constitution du dossier patient, Contrôle de conformité de l'ordonnance avant saisie dans le logiciel, préparation des commandes et colis, avis de souffrance (casse, patient non présent à la livraison etc.)

**Limite actuelle** = croissance de l'activité (+25% en 6 ans) :

- nombre important de références et volumétrie de stockage élevée,
- lorsqu'on référence un nouveau produit, nécessité de réfléchir à déréférencer un ancien produit
- augmentation du nombre de patients adultes,
- dépistage d'autres MMH

#### Problématiques existantes :

- commission d'alimentation (composition, diffusion du compte rendu et application des décisions, reconnaissance officielle ?, principe de référencement/déréférencement en partie liée aux contraintes AGEPS),
- ressources humaines insuffisantes, surfaces disponibles trop faibles,
- changements de références très fréquents (composition, étiquetage, conditionnements...), péremption souvent très courtes et ruptures fréquentes, approvisionnement souvent hebdomadaire auprès des laboratoires
- rythmes de dispensation (péremption produits, changements de prescription)
- prise en charge des ADDFMS par les caisses et régimes spéciaux (frais de port, rejets et litiges importants de montants impayés, délais de paiement de 17 jours si télétransmis ou 80 jours si non télétransmis)

⇒ travail avec la CNAM sur les rejets : encore 25% de rejets à aujourd'hui

⇒ il ne devrait pas y avoir de rejet de dossiers de PCU étant donné le protocole de soins « à vie » - le cas échéant, écrire à [communication@phenylcetonurie.org](mailto:communication@phenylcetonurie.org), nous alerterons l'AGEPS afin que leur service analyse cette anomalie et revienne vers vous si besoin. Merci de vérifier, au préalable, que votre protocole de prise en charge à 100% est bien à jour.

#### Evolutions et avenir :

- diminution de 15 références des produits hypoprotidiques en 2013 = mesure conservatoire et non une solution pérenne pour l'avenir
- évolution indispensable car le déréférencement effectif depuis mai 2013 est désormais masqué par la croissance du nombre de patients suivis
- réflexion globale à mener avec l'ensemble des acteurs (organisation du circuit, modalités de prise en charge, monopole situation actuelle)
- dans l'intérêt des patients traités et suivis...

#### 4. Le point de vue de la CNAM (Dr Pierre Gabach, CNAM)

**La prise en charge des ADDFMS pour les PCU est liée à la circulaire de 1996 et son annexe** (circulaire dérogatoire par rapport au code de la sécurité sociale)

- **Création d'une commission des experts bénévoles**, présidée par Pr Feillet qui liste pour la CNAM toutes les pathologies établies pour l'ALD 17 (ticket modérateur et prise en charge, protocole de soins et thérapeutique) : ceci doit perdurer !
- **Annexe 2** : liste des nutriments

La CNAM a saisi le ministère courant 2013 pour **rénover le processus de la prise en charge** et le faire rentrer dans le processus ordinaire de la sécurité sociale

- le dispositif d'évaluation doit pouvoir se faire par une **autorité indépendante** (à discuter avec le ministère : aujourd'hui cela est fait par l'AGEPS via la commission d'alimentation non officielle) – ce n'est pas à la CNAM de décider si on garde la commission d'alimentation et comment ou bien si on en crée une autre
- Modifier la **tarification** (références pour suivre les différents types de nutriments) pour plus de **transparence**
- Au ministère : 1<sup>ère</sup> réunion en juin 2013 – 2<sup>e</sup> réunion fin 2013 ou début 2014 : plusieurs réunions de travail « techniques » sur la dispensation (AGEPS) mais aussi la tarification (CNAM), entre autres...

#### Le projet PHENIX (Virginie Viale-Avendetti, Merck Serono)

Mme Viale rappelle le travail collaboratif avec les différents centres hospitaliers en charge de la phénylcétonurie depuis fin 2012. Ils ont remonté les besoins de leurs patients et une réflexion commune a été menée sur les solutions à apporter.

3 projets ont été choisis et sont exposés. Suite à un vote dans la salle, l'outil suivant est retenu :

Outil d'aide au calcul des parts (Pr Loïc De Parscau)

- Objectifs : aider les enfants à devenir autonome, possibilité de calculer le nombre de parts et leur régime facilement
- Soit 1 balance avec le nombre de parts qui s'affiche
- Soit mettre le régime en image pour les non lecteurs
- Mis en application smartphone (aide aux ados et à l'autonomie)

Les 2 autres projets étaient :

- carnet de suivi électronique (présenté par Pr François Feillet),
- Malette d'apprentissage pour le patient PCU et son entourage (Pr François Maillot)

**Merck Serono s'engage à développer l'outil d'aide au calcul des parts et le diffuser dans 24 à 30 mois.**

*Etape 1 : recensement de documents et outils existants*

*Etapes 2-3 : définition d'un comité de pilotage avec coordonnateurs régionaux + des axes à développer*

*Etape 4 : réalisation d'un cahier des charges en collaboration avec les Feux Follets et en fonction des résultats de l'enquête menée auprès des familles de PCU en 2012 via l'association*

*Etape 5 : développement du projet*

#### Présentation de l'association Les Feux Follets

Anne-Claire NICOLAS se présente en tant que présidente des Feux Follets et remercie Merck Serono pour l'invitation ainsi que pour le programme proposé. **Le sujet abordé sur la prise en charge et les produits hypoprotidiques est priorité n°1 aux Feux Follets et l'association met tout en œuvre auprès du ministère, en collaboration avec son Conseil Médical, pour que la voix des patients soit entendue avant toute décision finale.**

Anne-Claire NICOLAS remercie également Merck Serono pour le **projet Phénix** qui se met en place en collaboration avec les Feux Follets.

Elle rappelle les éléments clefs de l'association devenue « majeure » (création en 1995, 98% de PCU toutes générations, 1 Conseil Médical, de nombreuses réalisations).

Elle annonce les nouveautés concernant les professionnels de la santé :

- **le rassemblement des adultes PCU** de 2013 poursuivi en 2014, population à ne pas négliger,

suivi médical d'importance à ne pas lâcher et suivi tout particulier au sein de l'association pour gagner en confiance

- le co-financement possible de leurs projets, suite à nouvelle orientation votée en AG 2012 – collecte de fonds prévue en 2014 à cet effet, appel à en profiter – exemple de co-financement : la cuisine thérapeutique du CHU de Lille en 2013, pour futurs ateliers cuisine pour PCU
- la Convention signée en 2012 entre l'association et le Centre de Référence de Necker pour partenariat au profit des patients – proposition d'action et d'engagement des Feux Follets en ce sens avec tous les professionnels de la santé présents, documents de communication mis à disposition ce jour.

## Actualités de la PCU

Rappel : en moyenne plus de 160 publications par an sont réalisées sur la phénylcétonurie depuis 1960.

1. **Les nouvelles mutations identifiées : 700 génotypes, 50 nouvelles mutations (Dr Bernard Namour, Nancy)**
  - Le génotypage est utile pour montrer le pourcentage des hétérozygotes vrais dans la population des enfants dépistée
  - La réponse BH4 est plus prononcée chez les hyperphénylalaninémiques
2. **Les protéinopathies dans les maladies neurodégénératives... des maladies prion-like ? (Dr Armand Perret-Liaudet, Lyon)**
  - A taux élevés en Phénylalanine durant des recherches in vitro, des assemblages en structures fibrillaires supra-moléculaires (du genre de ce qui est observé dans la maladie d'Alzheimer) de la phénylalanine ont été observées.
  - A ce jour, cela n'est pas réellement constaté dans le corps humain. Il reste du chemin à faire avant d'imaginer que la PCU puisse être une maladie prion-like.

⇒ **Il est d'autant plus important de conserver un suivi médical pour adolescents et adultes !**
3. **Dépistage des hétérozygotes : faut-il modifier le seuil ? (Dr David Cheillan, Lyon)**
  - Il y a probablement un nombre non négligeable d'hétérozygote dans les patients dépistés avec des taux de Phénylalanine bas.
  - Cette réalité peut faire discuter le seuil de dépistage, mais il apparaît que le seuil français est un bon compromis entre l'exigence de ne pas rater de patients vrais et de ne pas dépister trop d'hétérozygotes.
4. **Dépistage et prise en charge des prématurés : analyse de 6 observations (Dr Aline Cano, Marseille)**
  - Plus de faux positifs chez les prématurés
  - Corrélation inverse : terme/poids de naissance
  - => retarder le dépistage chez les prématurés ? (risque de diminuer l'exhaustivité, risque de retard de prise en charge, apports protéiques élevés) Etude en cours...
  - Pour limiter le retentissement psychologique lié à l'annonce d'un faux positif, aborder ce risque accru lors du dépistage. Proposer une prise en charge psychologique lors du contrôle.

## Le consensus européen (Pr François Maillot, Tours)

Un guidelines européen est commandité par l'ESPKU. Pour le concevoir, une étude est en cours pour classifier toute la littérature sur la phénylcétonurie en fonction des preuves, avis d'experts etc.

- Exemple : quels devraient être les objectifs de traitement pour les grossesses PCU ? Une liste de la Littérature a été retenue, la recommandation qui en ressort : 120 à 360  $\mu\text{mol/l}$  – niveau d'évidence de la recommandation : pas d'évidence
- Objectif : fin de l'étude pour octobre 2014 lors du prochain Congrès de l'ESPKU

Pr François Feillet précise que dans le cadre de l'élaboration du guideline européen, il n'y a pas de divergence concernant la maternité des femmes PCU. Néanmoins, le chemin vers ce consensus est chargé d'après discussions entre spécialistes des différents pays européens.

- ⇒ Exemple : Obésité et PCU : Les anglais auraient des soucis d'obésité. Ce n'est pas le cas en France. Donc ce ne serait pas lié à la PCU mais à la prise en charge des patients. D'autre part les habitants des pays anglo-saxons ont en général plus de souci d'obésité que les Français.

## Les grossesses PCU traitées par saproptérine : présentation de 8 cas cliniques (Pr François Feillet, Nancy et Dr Alain Fouilhoux, Lyon)

Quatre messages (identiques à ceux transmis en Assemblée Générale 2013 des Feux Follets) :

1. Le régime pré-conceptionnel est gage de 0 toxicité pendant la grossesse.
2. Quand il y a début de grossesse, on ne connaît pas de malformation si l'équilibre métabolique est obtenu avant 8 semaines de grossesse. En grossesse non prévue, on peut remettre sous régime sous 4 à 6 semaines sans risque. Les Américains ont publié que les grossesses prises en charge avant 8 à 10 semaines d'aménorrhée permettaient d'avoir un devenir normal de l'enfant.
3. Le Kuvan : les expériences en clinique humaine augmentent (50 grossesses sous Kuvan aux USA, 8 en Europe). Pas de toxicité décrite pour l'instant.
4. La saproptérine est une alternative possible dans la prise en charge de la grossesse chez les femmes PCU. Les recommandations doivent être respectées.