

COMPTE RENDU DU 6^e SYMPOSIUM PCU
MERCK SERONO - 5 DECEMBRE 2014, LYON
(participants : Marie DEVAUX, Pierre MAUREL, Anne-Claire NICOLAS)

Validé par le Conseil Médical des Feux Follets

Le 5 décembre 2014 a eu lieu le 6^e Symposium PCU de Merck Serono à l'attention du corps médical (médecins, diététiciens, biologistes) en provenance de toute la France et s'occupant notamment de la phénylcétonurie. En voici les grandes lignes pour les patients phénylcétonuriques.

Précédents symposiums : voir www.phenylcetonurie.org rubrique Actualités/recherche.

Evolution du dépistage néonatal en France : impact sur la PCU

(D Cheillan, Bron)

1. Décret officiel du dépistage depuis 2008

- Impose le dépistage à tous les acteurs de santé
- Liste des maladies dépistées, dont la PCU en 1972
- 2014 : mise en place du dépistage de la surdité

2. Organisation

- L'AFDPHE coordonne, l'Assurance Maladie finance, le Ministère de la santé est la tutelle.
- En 2020, toutes les analyses devront être accréditées, cela impose de nouvelles règles.
- Remarque : Un nouvel automate permet aujourd'hui un meilleur suivi des patients : la lecture de la tâche de sang (test Guthrie) se fait sur un diamètre plus petit, ce qui réduit le nombre de buvards non analysables en raison des quantités insuffisantes de sang des patients (rond non rempli entièrement sur le buvard).

3. Extension du programme néonatal aux autres Maladies Métaboliques Héritaires

- L'attitude en Europe est hétérogène.
- En France : un des axes prioritaires du 2^e Plan National Maladies Rares était sur le dépistage néonatal élargi au déficit en MCAD et l'évaluation des coûts.
 - ⇒ La Haute Autorité de Santé a recommandé d'élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD
 - ⇒ Il est recommandé dans le document de l'HAS qu'il y ait une réorganisation des laboratoires de dépistage néonatal, avec en particulier une diminution du nombre de laboratoires (proposition de passer de 22 centres actuels à un nombre de 5 à 15 laboratoires en fonction des différentes hypothèses.

Cela imposerait une réorganisation de l'AFDPHE (association du dépistage néonatal en France). Cette réorganisation n'est pas encore en place.

Résultats SPARK (F Labarthe, Tours)

l'étude est en voie de publication, et le dossier va être soumis à l'EMA pour obtenir l'extension d'indication aux enfants de moins de 4 ans

- En 2010, le PNDS recommandait (avis d'expert) déjà l'utilisation du Kuvan pour les enfants de moins de 4 ans
- Une étude à petite échelle avait été faite en 2012 : chez tous les patients de moins de 4 ans répondeurs à la BH4, le traitement par BH4 améliorait le taux de Phé, simplifiait le régime (peut arrêter les MAA), permettait un meilleur équilibre métabolique
- Cette étude a été confirmée par une étude prospective de Merck Serono (étude SPARK) pour prouver l'efficacité et l'absence de danger de l'utilisation du Kuvan chez les enfants de moins de 4 ans : 7 pays, 109 enfants de moins de 4 ans dont 59 enfants répondeurs à la BH4, 6 mois d'étude – Comme en France, c'était déjà autorisé par le PNDS, la France n'a pas fait partie de l'étude
 - Efficacité : traités par Kuvan, les patients de moins de 4 ans répondeurs à la BH4 ont des taux très abaissés, ce qui permet l'élargissement de leur régime – l'équilibre métabolique reste correct
 - Absence de danger : pas de danger supplémentaire que ce qui a été mis dans l'autorisation de mise sur le marché (effets secondaires possibles tels que gastro ou rhinite dans certains cas)
 - Ces bons résultats confirment l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saproptérine chez les enfants de moins de 4 ans et devraient permettre d'étendre l'Autorisation de Mise sur le Marché à cette population d'enfants

Imagerie cérébrale et PCU (A Cano, Marseille)

Existence d'un retentissement neurologique chez les PCU

- Bénéfice du dépistage : le devenir du patient est lié à la qualité du contrôle métabolique, la majorité des patients traités tôt ont une vie normale
- Des études commencent à décrire des patients adultes qui ont été dépistés et pris en charge pour leur PCU mais qui ont arrêté leur régime et développent des troubles neuro-psychologiques : dégradation de la marche, de la vue, anomalies de la substance blanche, comportements « neurodégénératifs »...
 - Plus le patient est âgé, plus il a arrêté longtemps le régime, plus le retentissement neurologique peut être important
 - Ces patients remis sous régime strict retrouvent une amélioration du comportement
 - L'IRM n'a pas d'indication systématique dans le PNDS pour le suivi normal du patient PCU. Elle est indiquée en cas de complication neurologique ou neuro-psychiatrique.

Neurotransmetteurs et BH4 dans la PCU (A Fouilhoux, Lyon)

- Relation très étroite entre les fortes concentrations plasmatiques et cérébrales de Phé, et les faibles concentrations cérébrales des acides aminés neutres
- Les effets de chacun se juxtaposent et s'amplifient
 - ⇒ But des traitements : prévenir l'installation de ces 2 phénomènes, par exemple grâce à la prescription de tyrosine au CHU de Lyon
- *Question : où en sommes-nous des acides aminés neutres ? La prescription des acides aminés neutres n'est pas autorisée en France. Il n'y a aucune demande actuelle pour que ce traitement soit introduit en France*

Os et PCU (F Feillet, Nancy)

- La densité osseuse est abaissée chez les patients PCU par rapport aux contrôles
 - Les fractures ou les douleurs osseuses ont été décrites il y a longtemps chez les patients PCU mais ne sont plus un problème clinique actuel de ces patients
 - Les garçons ont une minéralisation osseuse plus basse que les filles
 - La minéralisation osseuse est moins bonne chez les patients présentant une PCU typique
 - Les apports de calcium et de vitamine D sont actuellement supérieurs aux recommandations
 - L'ostéopénie semble liée au faible apport de protéines naturelles
 - La prise en charge de l'ostéopénie est basée sur :
 - Optimiser les apports de calcium et de vitamine D si ceux-ci sont insuffisants
 - Optimiser les apports de protéines naturelles
- Augmenter l'activité physique

Reins et maladies métaboliques (L de Parscau, Brest)

- Le rein est un organe impliqué dans un grand nombre de pathologies métaboliques
- Un papier récent a montré que la fonction rénale pouvait être modifiée dans la PCU (sans que l'on ait décrit d'insuffisance rénale)
- L'utilisation des substituts d'acides aminés en grande quantité (obligeant le rein à réabsorber de grandes quantités d'acides aminés libres) pourrait influencer le devenir rénal à long terme
- Des études sont nécessaires pour éclairer ce point qui est nouveau

Le projet PHENIX (Gian-Carlo Greco, Merck Serono)

- M. Greco 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 avaient été choisis, suite à un vote dans la salle en 2013, l'outil suivant est retenu : [Outil d'aide au calcul des parts de Phé](#)
- Merck Serono s'était engagé à développer l'outil d'aide au calcul des parts et le diffuser dans les 36 mois. Réalisation prévue plus rapidement : en 2015.

En effet, le projet a bien avancé :

- *Calendrier 2014 : intégration des Feux Follets dans le projet (Marie Devaux)*
- *Fév-juin 2014 : tournée des CHU*
- *Juillet 2014 : accord de principe sur l'application*
- *Septembre 2014 : groupe de travail, 1^{ère} séance de travail*
- *Novembre 2014 : validation de la maquette*

Fonctions principales : calculs des parts de Phé, recettes, suivi du taux de Phé, convertisseur
Développement pour tablettes et smartphones

Plan d'action : communication 2015 : lancement de l'application mobile
L'association : Congrès, actions régionales, site et e-LIEN

Réactions par rapport au consensus américain publié en 2014, utilisation du BH4 pendant la grossesse (K Mention, Lille et JB Arnoux, Paris)

- Il faut un contrôle optimal des ados et adultes
- Le traitement de référence des PCU = un régime limité en Phé, il doit être maintenu à vie, avec taux cibles entre 120-360 μmol (2-5 mg/dl)
- Reprendre le régime si arrêt
- Tout patient PCU doit avoir le test BH4, le facteur de mesure de réponse au BH4 : la diminution du taux Phé, un test BH4 court initial doit être suivi d'un test long mais tout patient ne répond pas
- Un régime bien suivi est le traitement de référence pour la grossesse : efficace et sûr

Adulte PCU (F Maillot, Tours et A Perrier, Lyon)

Quels arguments pour recommander un contrôle métabolique strict chez l'adulte ?

- Oui à un traitement des adultes PCU (PCU + thérapies émergentes) en raison des complications potentielles en relation avec l'hyperphénylalaninémie chronique (troubles neurologiques ou neuropsychologiques).
- **Objectif thérapeutique : phénylalaninémie comprise entre 120-600 μmol soit 2-10 mg/dl (à adapter à chaque patient). Cet objectif thérapeutique est celui qui sera proposé dans les recommandations européennes qui seront publiées en 2015. Elles ne sont donc pas encore officielles, notamment en France.**

Est-il possible de remettre un adulte PCU au régime (intérêt du BH4 chez l'adulte ?)

- Oui c'est possible mais dans de nombreuses situations cela reste difficile et compliqué. Pour les adultes PCU de 1^{ère} génération qui ont arrêté le traitement très tôt, reprendre le régime est particulièrement difficile, autant pour eux que pour les médecins, surtout si le patient ne se plaint de rien.
- **PENDANT LA GROSSESSE** : Objectifs métaboliques pendant la grossesse : maintenir des taux de phé entre 100 et 300 μmol
- 46 grossesses en 19 ans au CHU de Lyon, aucun échec de reprise de régime. Le risque est bien connu et bien expliqué par les équipes médicales, il existe généralement une grande motivation des futures mamans, de plus il existe une notion de durée limitée. Peu de femmes poursuivent le régime après l'accouchement.
- **HORS GROSSESSE** : pas de consensus clair pour poursuivre le régime et à quel niveau.

La prise en charge des adultes PCU n'est pas clairement codifiée

- La notion de « régime à vie » est controversée
- Pas d'argument formel en faveur de la poursuite ou de l'abandon du régime.
- Le mode de vie d'un adulte n'est pas toujours conciliable avec un régime strict.

Néanmoins, certains patients peuvent évoquer des troubles qui peuvent les gêner dans la vie quotidienne (cela peut être également un motif de consultation)

- Troubles de concentration
- Troubles de mémorisation
- État dépressif
- Troubles neurologiques

- En pratique, lors de l'élargissement du régime, on assiste à un abandon progressif de la consommation d'aliments hypoprotidiques et une prise aléatoire du mélange d'acides aminés, l'alimentation arrive à terme à des carences ou à une alimentation sans contrôle
- Il est difficile de trouver des arguments médicaux pour que les adultes sans contrôle reprennent le régime. En revanche, lorsque le patient présente des troubles ou des carences, la reprise du régime peut être argumentée plus facilement. A noter que certains troubles peuvent être réversibles en réduisant le taux de Phénylalanine. il faudrait que le

patient puisse suivre un régime adapté pendant plusieurs mois pour sentir les bénéfices de la reprise du régime.

- Rôle du Kuvan à l'âge adulte : un test au Kuvan est important à réaliser si l'adulte PCU ne l'a pas eu dans l'enfance. S'il est répondeur au BH4, il faut néanmoins s'assurer que l'alimentation est équilibrée et n'entraîne pas de carences.

Conclusion :

- Oui, c'est possible de remettre un adulte au régime
- Le traitement de la grossesse de patientes PCU en est l'exemple.
- Mais dans les autres situations, c'est difficile ! Car la plupart des patients ont arrêté ou élargi le régime sur les conseils de l'équipe médicale et les contraintes diététiques ne sont pas toujours compatibles avec le mode de vie d'un adulte
- Possibilité de tester le KUVAN si cela n'a pas été fait durant l'enfance

Actualités d'une association de presque 20 ans : 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. C'est la première année que l'association est inscrite officiellement à l'ordre du jour, quelle belle avancée pour le bien-être des patients que le partenariats entre CHU, labos et association !

Elle rappelle les éléments clefs de l'association (rapports moraux et d'activité présentés en AG 2014) et présente en détails le recueil de recettes, « Le rêve fruité de Doudi » et « Ninon petit Panda mignon » ainsi que le nouveau site Internet, notamment L'e-LIEN et la rubrique Recettes.

Elle annonce que Les Feux Follets ont obtenu l'agrément national d'association représentante des usagers du système de santé, cet agrément valorise l'association et permet d'accentuer ses partenariats avec les équipes médicales et l'ensemble des CHU pour toujours mieux défendre le droit des patients et de leur famille. L'association ira en outre témoigner le 8 décembre au Ministère de la Santé, elle a été choisie parmi toutes les associations récemment agréées pour son dynamisme et ses initiatives novatrices.

Anne-Claire NICOLAS demande un véritable partenariat entre CHU et association pour l'année des 20 ans des Feux Follets :

- Utiliser tous les documents de communication donnés ce jour pour informer les patients
- Passer commande pour tous les livres gratuits – livraison prévue par Christine Chedeville
- S'inscrire à l'e-LIEN pour ne manquer aucune information
- Projets Toque chef et Congrès 17-18 octobre 2015