

CERTIFICAT SPECIALISE DE PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ATTEINTE DE PHENYLKETONURIE (PCU)

PÉRIODE PRÉ-CONCEPTIONNELLE, GROSSESSE,
ACCOUCHEMENT, POSTPARTUM, ALLAITEMENT.

contact@filière-g2m.fr



FICHE

Rappel sur la pathologie : Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) :
https://www.has-sante.fr/jcms/c_953467/fr/phenylcetonurie

- NOM / Prénom / DDN de la patiente :
- Coordonnées de l'Équipe référente en Maladie Héréditaire du Métabolisme (MHM) :
- Noms/emails/téls équipe médicale référente
- Noms/emails/téls équipe diététique référente :
- Nom / mail tél du secrétariat :
- Astreinte des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) (en cas d'urgence) 24h/24h :

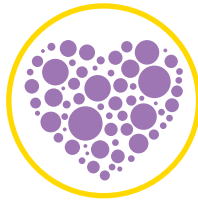
Ce certificat est destiné aux médecins et diététicien(ne)s et la remise d'une copie à la patiente est laissée à l'appréciation du médecin expert en maladies héréditaires du métabolisme.

La patiente est suivie très régulièrement en consultation de maladies métaboliques héréditaires semestriellement/annuellement et bénéficie régulièrement d'un bilan biologique métabolique.

La patiente doit être informée du champ de compétence de chacun des professionnels impliqués et de la nécessaire coordination et collaboration étroites entre les professionnels (accouchement dans une maternité niveau 3).

Sur le plan administratif, une centralisation des informations relatives au suivi de la grossesse est vivement recommandée :

- *Détention du dossier médical par les femmes elles-mêmes (à présenter aux professionnels).*
- *Idéalement, activation par la patiente de « Mon espace santé » (DMP) et autorisation d'accès à son dossier numérique à tous les professionnels de santé concernés.*



SOMMAIRE

- 1. DESCRIPTION DE LA MALADIE, TRAITEMENT, OBJECTIFS MÉTABOLIQUES.**
- 2. PRISE EN CHARGE DURANT LA PÉRIODE PRÉ CONCEPTIONNELLE.**
- 3. PRISE EN CHARGE DURANT LA GROSSESSE : SUIVI, RÉGIME.**
- 4. ENCADREMENT DE L'ACCOUCHEMENT ET DU POST PARTUM**



DESCRIPTION DE LA MALADIE, TRAITEMENT, OBJECTIFS MÉTABOLIQUES.

Description succincte de la maladie et de sa prise en charge :

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), de transmission autosomique récessive.

Le déficit entraîne une augmentation des taux plasmatiques de phénylalanine (apportée essentiellement par les protéines de l'alimentation) qui est toxique pour le cerveau.

C'est la raison pour laquelle cette pathologie est dépistée par le test Guthrie à 3 jours de vie puisqu'un traitement basé sur un régime hypoprotidique est nécessaire pour que la phénylalanine (Phé) reste dans des zones non toxiques ($<360 \mu\text{mol/L}$ [$<6 \text{ mg/dL}$]) dans l'enfance, permettant ainsi un développement neurologique normal.

Cette maladie n'est néanmoins pas à risque immédiat/vital pour la patiente.

C'est pourquoi certaines patientes abandonnent le régime hypoprotidique ou le suivent mais de façon aléatoire.

*Cependant, **en cas de déséquilibre durant la grossesse chez les femmes atteintes de PCU (Phé $> 360 \mu\text{mol/l}$ [$>6 \text{ mg/dL}$]), il existe un risque important d'embryofoetopathie (dont un retard mental) chez l'enfant à naître.***

Ce risque peut être évité grâce à la mise en place d'un contrôle strict des taux de Phé dès la période préconceptionnelle et jusqu'à l'accouchement.

TRAITEMENT :

Le « régime hypoprotidique » fait partie intégrante de son traitement et doit être maintenu.

Il repose sur 3 piliers

1. un régime hypoprotidique limitant l'apport en protéines naturelles,
2. un mélange d'acides aminés spécifiques dédié à la phénylcétonurie,
3. un apport énergétique assuré par le mélange d'acides aminés et par des aliments hypoprotidiques.

Le traitement, le régime spécialisé, ainsi que la surveillance des taux sanguins de phénylalanine, sont gérés exclusivement par son équipe de métabolisme.

Pour toute question, nous contacter (cf. début du document).

OBJECTIFS MÉTABOLIQUES

Durant la période pré-conceptionnelle et pendant la grossesse :

- Phénylalanine sur buvard entre 120 et 360 $\mu\text{mol/l}$ (2 et 6 mg/dl).
- Contrôle des taux de phénylalanine sur buvard :
1 fois par semaine dès le renforcement du régime en vue de la grossesse.

Durant la période du post-partum :

même objectifs qu'à l'âge adulte en dehors d'une période de grossesse :

- Phénylalanine sur buvard : idéalement < 600 $\mu\text{mol/L}$ (< 10 mg/dl) (ou < 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dl), selon avis du médecin métabolicien de la patiente).

2

PRISE EN CHARGE DURANT LA PERIODE PRE CONCEPTIONNELLE.

EN DEHORS D'UN PROJET DE GROSSESSE À COURT-TERME, POUR TOUTES LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

- Éducation thérapeutique : s'assurer de la technique de réalisation des taux de phénylalanine sur papier buvard et à la procédure d'envoi des buvards (en autonomie ou avec l'aide d'un tiers).
- Proposer systématiquement à la patiente un suivi gynécologique :
 - Mettre en place une méthode de contraception efficace, connaître les modalités de la contraception d'urgence (aucune contre-indication dans les 2 cas) ;
 - Prévention des risques d'Infections Sexuellement Transmissibles.
- Dès l'adolescence et régulièrement à l'âge adulte, sensibiliser aux risques d'embryofoetopathie si les taux de phénylalanine ne sont pas contrôlés dès la conception et pendant la grossesse, en informant de la nécessité de reprendre un régime strict en période pré-conceptionnelle.
- Prévenir le médecin métabolicien référent immédiatement en cas de grossesse non programmée afin de réaliser un taux de Phé en urgence, mettre en place ou réadapter immédiatement le régime hypoprotidique et évaluer le risque d'embryofoetopathie..

EN CAS DE PROJET DE GROSSESSE :

Une consultation de conseil génétique auprès du généticien du centre de référence des maladies rares pourra être proposée dans les situations suivantes :

- lien de parenté avec le futur père biologique,
- demande du couple si les réponses en consultation avec le médecin métabolicien n'ont pas été suffisantes.
- S'assurer d'une mise à jour du suivi gynécologique.
- S'assurer de la validité du protocole de soins (ALD 17).

- **Prévoir une consultation pré-conceptionnelle avec l'équipe de maladies métaboliques héréditaires (médecin/diététicien(ne)), si possible en présence du conjoint :**
 - Éduquer la patiente aux objectifs de taux plasmatiques phénylalanine et rappeler l'importance de maintenir cet objectif dès la période pré-conceptionnelle et tout au long de la grossesse : surveillance hebdomadaire de taux de phé sur papier buvard dès la reprise du régime en période préconceptionnelle.
 - Informer la patiente et son conjoint de l'objectif à atteindre [entre 120 et 360 $\mu\text{mol/l}$ (2 et 6 mg/dl)] pendant au moins 1 mois avant d'envisager l'arrêt de la contraception efficace.
 - Rappeler que l'obtention de ce résultat nécessite le strict respect des trois piliers du traitement :
 - 1) un régime hypoprotidique limitant l'apport en protéines naturelles,
 - 2) un mélange d'acides aminés spécifiques dédié à la phénylcétonurie,
 - 3) un apport énergétique assuré par le mélange d'acides aminés et par des aliments hypoprotidiques.
- **Réaliser un bilan métabolique et nutritionnel :** numération formule sanguine, plaquettes, ferritine, créatininémie, bilan hépatique, glycémie à jeun veineuse, zinc, sélénium, 25 OH vitamine D, vitamines B9 & B12, chromatographie des acides aminés plasmatiques, en particulier Tyrosine et acides aminés essentiels (homocystéine et acide méthylmalonique : optionnels). Supplémenter les carences éventuelles.
- Supplémenter en en acide folique 0,4 mg/j (systématiquement jusqu'à la fin du 1er T de la grossesse, en plus des mélanges d'acides aminés) et en oméga 3 si les mélanges d'acides aminés n'en apportent pas suffisamment (selon avis diététicienne), voire en tyrosine si apports insuffisants malgré la prise des mélanges d'acides aminés (apports recommandés en tyrosine : 6g/j).
- Organiser avec le/la diététicien(ne) spécialisé(e) **la reprise du régime en préconceptionnel** permettant d'atteindre les objectifs. Réévaluer les **besoins nutritionnels, rappel ANSES 2021**
[Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail](#)
ou EFSA [DRV Finder \(europa.eu\)](#).

Besoins énergétiques à adapter

1. À l'IMC de la patiente (qui conditionne la prise de poids idéale projetée pendant la grossesse, mais l'apport énergétique est compris généralement entre 30 à 35 kcal/kg poids idéal/24h, sans être plus bas que les apports habituels.
2. Idéalement au niveau de l'activité physique (NAP).

Ils sont fournis par les repas, les aliments hypoprotidiques, les mélange d'acides aminés pour phénylcétonurie.

Besoins protéiques : constitués de 2 types d'apports :

1. Les protéines naturelles = apport limité à la tolérance en Phé : si le dossier pédiatrique est disponible, on conseille généralement de débiter avec les apports en phénylalanine déterminés dans la petite enfance (et après l'âge de 3 ans). Si non renseigné, débiter à 15 parts (soit 300 mg de Phé).
2. Les mélanges d'acides aminés. Le total des apports protidiques (protéines naturelles + mélange d'acides aminés) doit être compris entre 0.8 et 1 g/kg poids idéal/j (un peu plus chez les patientes obèses, à voir avec l'équipe diététique dédiée).

La dispensation des produits hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés (=statut de DADFMS, Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales) est assurée par une pharmacie hospitalière (PUI, Pharmacie à Usage Intérieur) via la rétrocession hospitalière. Cette dispensation se fait le plus souvent par l'AGEPS (pharmacie centrale de l'AP-HP).

- Éviter les aliments contenant de l'aspartame, qui est un précurseur de la phénylalanine.
- Concernant les médicaments contenant de l'aspartame (=précurseur de la Phé), leur usage n'est pas contre-indiqué en urgence vitale et d'une manière générale, leur usage peut être envisagé pour plusieurs d'entre eux du fait de la quantité infime de Phé qu'ils contiennent
(Maler V et al, *OJRD* 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291632/>).
- **Poursuivre un suivi régulier**, à adapter au cas par cas par l'équipe multidisciplinaire de médecine métabolique.
 - Refaire un bilan métabolique et nutritionnel (dans les 3 à 6 mois) si la grossesse ne débute pas rapidement.
 - Prévenir rapidement l'équipe métabolique dès que la grossesse est connue.

- **En cas de projet de grossesse chez une patiente traitée par BH4 (Saproptérine, Kuvan® ou générique) :**

Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du BH4 pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères, directs ou indirects, sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas, ou le développement post-natal. De plus, les études publiées jusqu'à présent chez l'humain ont mis en évidence son absence de toxicité durant la grossesse.

Ainsi, le BH4 peut être maintenu s'il a été initié avant la conception, sans diminution de dose, permettant à une patiente au statut de « bon répondeur » de maintenir un équilibre métabolique et nutritionnel optimal. De plus, le BH4 permet une augmentation des protéines naturelles dans l'alimentation, ce qui est bénéfique pour le développement nutritionnel fœtal.

Cependant, il est essentiel de veiller à ce que les niveaux de phénylalanine restent inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$, y compris sous BH4, ce qui nécessite parfois un contrôle des apports en protéines.



PRISE EN CHARGE DURANT LA GROSSESSE : suivi, régime,

SUIVI

- Faire un suivi obstétrical selon les recommandations des femmes de la population générale (cf. annexe HAS, réalisation des échographies de datation 12 SA, morphologie 22 SA et de croissance 32 SA). La PCU ne nécessite pas un suivi systématique en maternité de niveau 2 ou 3.
- Réaliser un suivi par l'équipe métabolique multidisciplinaire (diététicienne, médecin métabolicien) au début de la grossesse puis trimestrielle (plus fréquent si nécessaire, à voir au cas par cas), **ET « contact » hebdomadaire avec équipe diététique** pour la transmission des taux de Phé et ajustement traitement si nécessaire.
- Poursuivre la réalisation de manière au moins hebdomadaire des taux de phénylalanine avec adaptation du régime selon les résultats (nécessité parfois de 2 taux par semaine en cas d'instabilité de l'équilibre métabolique).
- Atteindre au plus vite les objectifs (si cela n'avait pas été fait en période pré-conceptionnelle) et maintenir impérativement les objectifs d'équilibre métabolique : taux de phénylalanine entre 120 et 360 $\mu\text{mol/l}$ (2 à 6 mg/dl).
- Réaliser dès le début de la grossesse puis tous les trimestres (plus fréquemment si besoin) le bilan métabolique et nutritionnel (idem paragraphe II « bilan préconceptionnel »).
- Prescrire les antiémétiques si nausées, vomissements gravidiques et intolérance alimentaire secondaire, en l'absence de contre-indication : soit doxylamine, seule ou en association à la vitamine B6, soit le métoclopramide (NB : l'ondansetron est à éviter pendant le 1^{er} T, selon les recommandations du CRAT en vigueur).
- Concernant les médicaments contenant de l'aspartame (=précurseur de la Phé), leur usage n'est pas contre-indiqué en urgence vitale et d'une manière générale, leur usage peut être envisagé pour plusieurs d'entre eux du fait de la quantité infime de Phé qu'ils contiennent (Maler V et al, OJRD 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291632/>).
- Proposer si nécessaire un soutien psychologique.
- Pas de surrisque de diabète gestationnel (DG) lié à la phénylcétonurie elle-même : garder les consignes de dépistage du DG selon les critères habituels, notamment en cas d'IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

ADAPTATION DU REGIME DURANT LA GROSSESSE

- **Adapter les apports énergétiques :**

Une insuffisance d'apports énergétiques entraîne un risque de catabolisme et donc d'augmentation des taux de Phé. Il faudra éviter la perte de poids en traitant les nausées gravidiques au premier trimestre et en optimisant les apports énergétiques à base d'aliments hypoprotidiques et de suppléments énergétiques

- Classiquement, les apports énergétiques doivent être majorés progressivement au cours de la grossesse, surtout à partir du début du 2^{ème} trimestre (apports exprimés par rapport aux apports de bases hors grossesse), selon ANSES 2021 :
 - + 260 kcal/j lors du 2^{ème} trimestre
 - + 500 kcal/j lors du 3^{ème} trimestre
- Ces apports sont aussi adaptés à l'IMC préconceptionnel et à la prise de poids maternelle durant la grossesse, mais ne doivent pas être en dessous des apports énergétiques habituels de la patiente.

Classification IMC	IMC	Prise de poids totale recommandée pendant la grossesse (kg)	Gain de poids par semaine aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres (kg/semaine)
Insuffisance pondérale	< 18,5	12,7 – 18,1	0,45 – 0,60
Poids normal	18,5 – 24,9	11,3 – 15,9	0,36 – 0,45
Surpoids	25 – 29,9	6,8 – 11,3	0,22 – 0,32
Obésité	> 30	5 – 9,1	0,18 – 0,27

Rappel

(Institute of Medicine. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines, 2009.
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 16 :
Grossesse normale, besoins nutritionnels de la femme enceinte, 2010) :

- **Adapter les apports protidiques :**

Chez la femme PCU il est recommandé de viser un apport protidique total (protéines naturelles + mélange d'acides aminés) à **0.8 et 1 g/kg poids idéal/j (un peu plus chez les patientes obèses, à voir avec l'équipe diététique dédiée)**. Il est habituel d'augmenter progressivement les apports quotidiens **Cette augmentation n'est pas brutale et est basée sur l'évolution des taux de Phé sur papier buvard.**

En pratique, on vise (selon ANSES 2021):

**+ 9 g/jour lors du 2^{ème} trimestre
et + 28 g/jour lors du 3^{ème} trimestre.**

- Au cours du deuxième trimestre, les taux de phénylalanine commencent généralement à diminuer en raison de l'épuration de la phénylalanine par le foie fœtal. Si ces taux approchent 120 $\mu\text{mol/L}$ (soit 2 mg/dL), il sera nécessaire d'augmenter les apports en phénylalanine par paliers de 50 à 100 mg, sans délai, en augmentant les protéines naturelles et en adaptant les apports en acides aminés pour respecter un apport total en protéines adéquat pour le terme de la grossesse.
- Chez les patientes ne consommant pas habituellement de viande, de poissons ou d'œufs avant la grossesse, l'élargissement du régime se fera sans ce type d'aliments. Elles utiliseront de préférence des protéines laitières, si celles-ci étaient autorisées dans leur régime de base, ou, dans les formes de PCU les plus sévères, des poudres de protéines.
- - o En cas de taux de Phé dans les objectifs thérapeutiques et d'apport protéique totale insuffisant, il faudra augmenter le mélange d'acides aminés.

ATTENTION :

respecter la majoration des apports protéiques avec l'avancée de la grossesse, car risque de RCIU et de décompensation si les apports sont insuffisants. Prévenir l'obstétricien qui adaptera le suivi échographique obstétrical.

4

ENCADREMENT DE L'ACCOUCHEMENT ET DU POST PARTUM

- Pas de risque de décompensation métabolique aigu (pas de risque de coma) lors de la mise à jeun, pas de risque de décompensation durant l'accouchement et le post partum.

Gestion de la mise à jeun identique aux femmes de la population générale.

Accouchement selon une prise en charge obstétricale classique.

- Prévenir (en heures ouvrables) l'équipe référente de la patiente en maladies métaboliques héréditaires (cf coordonnées en fin de certificat).
- Encourager les femmes à reprendre leur régime hypo-protidique habituel hors période de grossesse (objectifs Phé < 600 μ mol/L (<10 mg/dL) ou < 900 μ mol/L (15 mg/dL) selon le contexte), dès le post partum, notamment si un élargissement a été effectué en fin de grossesse.

S'assurer que le régime puisse être poursuivi à la maternité (aliments hypoprotidiques, régime végétalien ..., mélange d'acides aminés pour phénylcétonurie) ou alors le repas et le mélange d'acides aminés seront fournis par le conjoint.

- Retour au domicile, maintien du régime théorique avant le projet de grossesse avec réalisation de taux de Phé sur papier buvard mensuel.
- Proposer si nécessaire un élargissement progressif du régime après la grossesse, pour éviter le rebond des taux de Phé avec leurs effets potentiels sur les troubles neuropsychologiques de la période du post-partum.
- Faire parvenir au médecin métabolicien référent les données cliniques et biologiques de la mère et de l'enfant lors du séjour en maternité.

ALLAITEMENT :

- Les enfants non PCU de mère PCU peuvent métaboliser la Phé contenue dans le lait maternel. Il n'est donc pas nécessaire que la mère garde un régime strict et/ou des taux de Phé $< 360 \mu\text{mol/L}$ (ou $< 6 \text{ mg/dL}$) durant l'allaitement.
- D'un point de vue nutritionnel, pendant l'allaitement, à titre indicatif, il est proposé d'augmenter, selon les recommandations ANSES 2021 :
 1. **Les apports énergétiques :**
+ 500 kcal/j (à adapter au cas par cas)
 2. **Les apports protidiques :**
+ 19 g/jour /j en cas d'allaitement, avant l'âge de 6 mois ,
+ 13 g/jour en cas d'allaitement, après l'âge de 6 mois
situation d'anabolisme donc augmentation des apports couverts préférentiellement par les apports en protéines naturelles, sans usage d'aliments interdits (cf rubrique « adapter les apports protidiques ») et maintenir les mélanges d'acides aminés, suivre les taux de Phé de manière mensuelle et viser l'objectif habituel de la patiente « hors grossesse ».
- Le traitement par BH4 (Saproptérine, Kuvan® ou générique) n'est actuellement pas considéré comme contre-indiqué (*Feillet F et al, JIMD 2024*). Les données issues du registre européen Kuvan® pour les patients adultes et pédiatriques (KAMPER) et du sous-registre PKU-MOMs, qui fait partie du registre des issues développementales et de sécurité de la phénylcétonurie (PKUDOS), indiquent que l'utilisation de la saproptérine pendant la grossesse est sûre. Ce profil de sécurité s'étend également à la période d'allaitement. En effet, le document ne rapporte aucun effet indésirable lié à la prise de saproptérine pendant l'allaitement, suggérant que son utilisation peut se poursuivre durant cette période sous contrôle médical.
- Apporter un soutien psychologique si nécessaire et un soutien diététique du fait de l'élargissement des apports en protéines naturelles qui a été nécessaire pendant la grossesse mais suivi d'un retour au régime habituel après la grossesse.
- Programmer une consultation de suivi avec l'équipe de métabolisme en post-partum à 6 mois ; cette consultation permettra d'évaluer avec la patiente son ressenti concernant les bénéfices et les contraintes du régime pendant la grossesse, ce qui peut aider à redéfinir ensemble les objectifs de la prise en charge.

