

Le développement clinique de PKU sphere®

Vue d'ensemble

Les substituts de protéines à base de glycomacropeptide (GMP) ont été jugés plus appétissants et acceptables que les MAA traditionnels ou classiques en ce qui concerne le goût, l'odeur, l'apparence et la texture ^[1-6]. Les adolescents et adultes atteints de phénylcétonurie (PCU) et leurs diététiciens ont déclaré que l'introduction de GMP est associée à une meilleure compliance aux MAA ^[2]. Tous les substituts de protéines à base de GMP contiennent une petite quantité résiduelle de phénylalanine (Phé) ^[7,8].

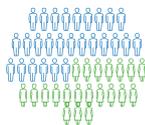
PKU sphere® est le substitut de protéines innovant de Vitaflo à base de GMP. Des recherches approfondies ont été menées au cours du développement de PKU sphere, et cette synthèse vise à résumer et à rassembler les preuves et résultats.



Une étude pilote a démontré que le ratio des acides aminés (AA) ajoutés au substitut de protéines à base de GMP peut influencer de manière significative la concentration sanguine de Phé chez les enfants ayant un bon contrôle métabolique ^[9]. Cette preuve a permis d'orienter la composition afin d'assurer l'amélioration de la combinaison du GMP et des AA libres pour le PKU sphere ^[10].



Une fois que l'amélioration de la composition a été identifiée, une étude prospective, longitudinale, parallèle et contrôlée de 3 ans a été menée pour évaluer PKU sphere par rapport aux mélanges d'acides aminés (MAA) traditionnels. PKU sphere est le seul substitut de protéines à base de GMP à avoir été évalué dans le cadre d'un essai clinique prospectif, contrôlé et à long terme chez des enfants et des adolescents atteints de PCU ^[11] et les résultats cliniques montrent que :



- Grâce à une gestion diététique minutieuse, tous les participants ont maintenu leurs taux sanguins de Phé dans la fourchette cible ^[10].
- Environ 50 % (n=14) des participants ont pu passer au PKU sphere pour fournir 100 % de leurs besoins quotidiens en MAA ^[10].
- PKU sphere a été préféré par la majorité des participants et une bonne compliance a été démontrée ^[10].
- Une tendance à l'amélioration de la croissance et de la composition corporelle a été observée chez les enfants consommant PKU sphere à long terme comme seule source de MAA ^[11].
- La consommation à long terme de PKU sphere favorise une croissance osseuse normale chez les enfants et les adolescents atteints de PCU ^[12].



Vitaflo in Association
With You

Supporting education in the
dietary management of rare diseases

En collaboration avec:

Professor Anita MacDonald OBE, BSc, PhD, Consultant Dietitian,
Birmingham Children's Hospital, UK and
Dr. Anne Daly PhD, MSc, RD, Senior Metabolic Dietitian,
Birmingham Children's Hospital, UK.

1 Contexte

Les mélanges d'acides aminés (MAA) sont essentiels pour une gestion diététique efficace de la PCU [7]. Ils permettent de limiter la consommation de Phé, tout en fournissant des acides aminés (AA) essentiels et non essentiels en quantités suffisantes pour permettre des fonctions physiologiques normales. [7]. La composition en AA, la distribution, le moment de la consommation et la quantité d'équivalent protidique (EP) consommée par poids corporel contribuent à l'obtention de l'anabolisme, la croissance et le contrôle de la Phé sanguine [8, 13].

Depuis les années 1980, les MAA pour la PCU sont basés sur des MAA synthétiques sans Phé et leur présentation et composition nutritionnelle se sont améliorées au fil du temps [13]. A ce jour, une grande partie des preuves cliniques relatives à la gestion diététique de la PCU a été basée sur les MAA classiques et les données suggèrent qu'ils sont sûrs et efficaces [13].

Le GMP est utilisé depuis 2008 comme ingrédient dans les MAA dans le cadre de la gestion diététique de la PCU [7]. Ses propriétés physiques et fonctionnelles ont été attribuées à la structure chimique unique du GMP [14].



Le GMP est associé à l'amélioration de la palatabilité, y compris le goût, l'arrière-goût, l'odeur et la sensation en bouche, par rapport aux mélanges d'acides aminés (MAA) traditionnels.

De plus en plus de preuves suggèrent que le GMP pourrait offrir des avantages pour :



La compliance par rapport aux recommandations d'utilisation des MAA. [1,2,16]



La croissance et composition corporelle [11]



La variabilité de la Phé dans le sang [21]



La réduction de Phé dans le cerveau [23-26]



La santé dentaire [14,28-30]



Moins de constipation et d'inconfort abdominal [2,14,17-20]



La santé des os [12]



L'haleine malodorante perçue [2, 22]



Une meilleure absorption ou biodisponibilité de micronutriments spécifiques [10, 27]



L'absorption et l'utilisation des protéines [4,21,31,32]

Plus d'informations peuvent être trouvées dans [Le guide pratique de PKU sphere](#)

Le GMP est dérivé d'une source naturelle de protéines et se forme au cours du processus de fabrication du fromage. Pour pouvoir être utilisé dans la PCU, le GMP doit être isolé, passé par un processus de fractionnement et ensuite être purifié davantage [33-35]. Après ce processus, le GMP contient de très faibles quantités de Phé, ce qui en fait un ingrédient intéressant pour les mélanges d'acides aminés conçus pour la PCU [36, 37].

Le GMP contient également de très faibles quantités d'arginine, méthionine, histidine, tryptophane et tyrosine et des quantités élevées de thréonine et d'isoleucine [38]. Le GMP exige une supplémentation en AA afin d'avoir un profil en AA qui répond à minima aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en matière d'AA essentiels. [9,10,39].

PKU sphere (le premier substitut de protéines à base de GMP de Vitaflo pour la PCU) a été lancé en 2017 et est le seul substitut de protéines à base de GMP qui a été évalué à long terme (3 ans) chez des enfants et des adolescents^[11,12]. PKU sphere a été soigneusement formulé pour garantir qu'il respecte ou dépasse les exigences de l'OMS en matière d'AA essentiels/g d'EP^[10].

Tableau 1. Besoins en acides aminés de l'OMS^[39]

Acide aminé essentiel	Exigences de l'OMS mg/g PE				PKU sphere profil AA mg/gEP
	3 - 10 ans	11 - 14 ans	15 - 18 ans	>18 ans	
histidine	16	16	16	15	36
isoleucine	31	30	30	30	73
leucine	61	60	60	59	154
lysine	48	48	47	45	49
méthionine & cystéine	24	23	23	22	27
phénylalanine & tyrosine	41	41	40	38	117
thréonine	25	25	24	23	117
tryptophane	6.6	6.5	6.3	6.0	21
valine	40	40	40	39	58

Avant le développement de PKU sphere, toutes les études interventionnelles publiées sur les substituts de protéines à base de GMP étaient de courte durée et incluaient principalement des participants adultes, avec un petit nombre d'enfants à partir de l'âge de 11 ans^[9, 40]. Au cours de la conception et l'évaluation de PKU sphere, Vitaflo a collaboré avec des diététiciens britanniques de premier plan. Il a été convenu que la quantité optimale et le ratio d'AA supplémentaires à ajouter aux substituts de protéines à base de GMP nécessitaient une évaluation clinique, car les recherches précédentes n'avaient pas établi l'impact sur les taux sanguins de Phé et de tyrosine dans une cohorte d'enfants atteints de PCU^[9].

2 Développement de la formulation et l'étude pilote

Afin d'évaluer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance d'un nouveau substitut de protéines à base de GMP pour la PCU, qui était une combinaison de GMP et d'AA (GMP-AA), une étude pilote a été menée pour évaluer l'impact sur le contrôle de la Phé sanguine chez les enfants atteints de PCU et comparée avec un groupe témoin qui consommait leurs MAA régulièrement.

21 enfants âgés de 6 à 16 ans ont participé à un essai pilote sur une période de 6 mois ^[9].

Point de départ : Les 21 sujets ont pris des mélanges d'acides aminés (MAA) traditionnels.

12 ont choisi de prendre du GMP-AA (produit d'étude)

- Remplacement progressif et systématique des mélanges d'acides aminés (MAA) traditionnels par le GMP-AA.
- Le GMP a été titré en fonction des concentrations sanguines de Phé et une combinaison de GMP-AA et de MAA était maintenue si la Phé sanguine du sujet augmentait au-dessus de sa fourchette cible.

9 ont choisi de poursuivre leur mélange d'acides aminés classiques (groupe contrôle).

Critères d'inclusion retenus :

- Diagnostiqué lors du dépistage néonatal.
- Bonne observance (atteinte de 70 % des concentrations sanguines de Phé dans le sang dans la fourchette cible liée à l'âge)
- Non traité par la saproptérine dihydrochlorure.

Le premier produit, GMP-AA1, a été testé pendant 6 mois. Chez les sujets consommant GMP-AA1, une augmentation de la Phé dans le sang, dans la fourchette cible liée à l'âge, a été observée. Tous les patients prenant GMP-AA1 ont souhaité continuer et ont signalé une meilleure appétence par rapport à leur MAA précédent. Cela a conduit à des modifications du profil d'acides aminés ^[9,10] visant à limiter l'augmentation des niveaux de Phé dans le sang.

Une formulation révisée (GMP-AA2), avec une augmentation de la tyrosine et des grands acides aminés neutres (LNAA), a été testée chez 48 enfants atteints de PCU pendant 12 mois au total ^[10]. Le GMP-AA2 est ensuite devenu le PKU sphere.

Tableau 2. Résumé de la modification des produits étudiés et de l'évolution des taux sanguins de Phé et de tyrosine ^[10].

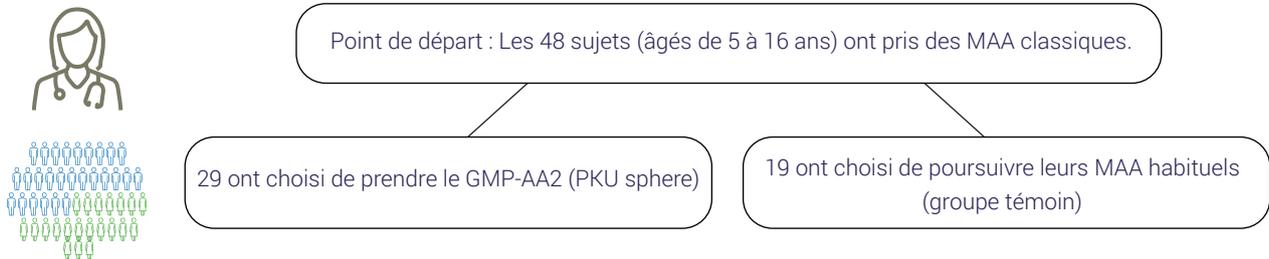
	GMP-AA1 Profil d'acides aminés de départ basé sur les exigences de l'OMS	GMP-AA2 (PKU sphere) Après augmentation de la tyrosine et des grands acides aminés neutres.
Pourcentage moyen de produit GMP pouvant être pris/apport total de EP journalier	50%	75%
Quantité de Phé fournie par le produit étudié (mg par jour)	45	68
Phé sanguine par rapport à la pré-étude	↑	=
La tyrosine sanguine comparée à la pré-étude	=	↑

↑ augmenté, = pas de différence significative

Par rapport à la pré-étude, la Phé sanguine moyenne a augmenté de manière significative avec le GMP-AA1 (de 275µmol/l à 317µmol/l ; P = 0,02) mais n'a pas atteint de différence significative avec PKU sphere (270µmol/l à 300µmol/l ; P = 0,06) à 26 semaines. Le pourcentage moyen du total d'EP qui pouvait être consommé avec le produit d'étude GMP, tout en soutenant les concentrations sanguines de Phé dans la fourchette cible, est passé de 50% avec le GMP-AA1 à 75% avec le PKU sphere ^[9,10]. Ceci a permis d'identifier que le ratio d'AA par g d'EP et la quantité de LNAA contenue dans la formulation du mélange d'acides aminés GMP-AA semblent avoir un impact important sur le contrôle métabolique ^[10] et pour satisfaire les besoins en acides aminés.

3 Essai clinique à long terme pour étudier l'efficacité

Sur la base des résultats de l'étude pilote, l'efficacité à long terme du GMP-AA2 (PKU sphere) par rapport aux mélanges d'acides aminés (MAA) traditionnels a été examinée au moyen d'une étude prospective, longitudinale, parallèle et contrôlée sur 36 mois ^[11,12].



Résultats et conclusions clés	Source de référence
<p>Prise, acceptation et compliance au produit</p> <p>Environ 50 % des enfants ont pu passer au PKU sphere pour fournir 100 % des besoins quotidiens en EP ^[10].</p> <p>En moyenne, les enfants ont pris 75 % de leurs besoins quotidiens en EP via PKU sphere sans ajustement de l'apport alimentaire en Phé ^[10].</p> <p>PKU sphere était le choix préféré de MAA pour la majorité des enfants et adolescents de l'étude (n=29/48) ^[10].</p> <p>L'étude a démontré une bonne observance au substitut de protéines dans les deux groupes, celui à base d'AA et celui à base de GMP-AA (PKU sphere) ^[10].</p>	<p>^[10]Daly et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):44.</p>
<p>Phé et tyrosine dans le sang</p> <p>Aucune différence significative dans les taux sanguins médians de phénylalanine et de tyrosine entre les personnes prenant des mélanges d'acides aminés traditionnels et ceux prenant le PKU sphere. Tous les enfants de tous les groupes ont atteint leur taux sanguin médian de Phé dans la fourchette cible pour leur âge ^[10], et cela s'est maintenu sur 3 ans ^[11].</p>	<p>^[10]Daly et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):44.</p> <p>^[11]Daly et al. Growth and Body Composition in PKU Children—A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to Glycomacropeptide Protein Substitutes Nutrients. 2021;13[4]:1323.</p>
<p>Statut nutritionnel biochimique</p> <p>Tous les marqueurs nutritionnels sont restés dans la fourchette de référence en comparant ces marqueurs au point de départ à ceux de la semaine 26, à l'exception de la vitamine B12, qui était supérieure à la fourchette de référence à la semaine 26 dans les deux groupes ^[10].</p> <p>Le sélénium plasmatique et le sang total étaient significativement plus élevés à la semaine 26 dans le groupe du PKU sphere par rapport au MAA avec des valeurs moyennes dans les plages de référence ^[10]. L'auteur a suggéré que les propriétés antioxydantes bioactives du GMP peuvent améliorer l'absorption ou la biodisponibilité du sélénium fourni par les substituts de protéines à base de GMP.</p>	<p>^[10]Daly et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):44.</p>

<p>Croissance et composition corporelle</p> <p>Une tendance à l'amélioration de la croissance et de la composition corporelle a été observée chez les enfants consommant du PKU sphere à long terme comme seule source de mélange d'acides aminés (MAA), par rapport aux enfants consommant le MAA traditionnels ou une combinaison d'AA et de GMP lors d'une étude prospective de 3 ans ^[11].</p>	<p>^[11] Daly et al. Growth and Body Composition in PKU Children— A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to Glycomacropeptide Protein Substitutes. <i>Nutrients</i>. 2021;13(4):1323.</p>
<p>Statut osseux</p> <p>L'évaluation à long terme des paramètres de la santé osseuse (densité de la masse osseuse, géométrie et biomarqueurs osseux sanguins et urinaires) a été comparée au départ et entre les groupes d'étude prenant des MAA classiques et de PKU sphere.</p> <p>Dans l'évaluation la plus complète de la santé osseuse chez les enfants atteints de PCU, il a été constaté que les enfants et les adolescents ayant un bon contrôle métabolique présentaient une densité osseuse dans la plage de référence normale.</p> <p>La consommation à long terme de PKU sphere et des MAA traditionnels favorise une croissance osseuse normale^[12].</p>	<p>^[12] Daly et al. A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes. <i>Nutrients</i>. 2021;13.</p>

4 Résumé

Une recherche longitudinale et systématique a été menée dans le cadre du développement de PKU sphere. Un essai pilote a conduit à l'amélioration de la formulation GMP et AA ^[9]. L'essai clinique interventionnel de PKU sphere, comparant un mélange d'acides aminés (MAA) à base de GMP à ceux à base d'AA, a été le plus vaste mené pour la PCU, et le premier à inclure une cohorte d'enfants. L'essai a démontré que PKU sphere est un substitut de protéines appétant et efficace pour la gestion diététique de la PCU, qui a été bien toléré ^[10-12].

Cette recherche, ainsi que les publications ultérieures, ont augmenté les connaissances et les preuves disponibles pour les substituts de protéines à base de GMP, en particulier en ce qui concerne l'influence sur le contrôle métabolique, le statut biochimique, la croissance, la composition corporelle et le statut osseux chez les enfants atteints de PCU ^[9-12,22,32,41]. [Un guide pratique sur PKU sphere](#) a été développé pour partager l'expérience clinique de l'essai clinique avec les professionnels de la santé et est régulièrement mis à jour.

Vitaflo reste engagé à soutenir la recherche et les chercheurs pour développer des produits innovants pour la gestion diététique.

5 Références

1. Proserpio C, Pagliarini E, Zuvadelli J, Paci S, Re Dionigi A, Banderali G, et al. Exploring Drivers of Liking of Low-Phenylalanine Products in Subjects with Phenylketonuria Using Check-All-That-Apply Method. *Nutrients*. 2018;10(9):1179.
2. Wilson R. Insight into PKU sphere - a GMP-based protein substitute. *Complete Nutrition*. 2021;31-3.
3. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, Gleason ST, Ney DM. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Molecular genetics and metabolism*. 2007;92(1):176-8.
4. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(4):1068-77.
5. Ellerton C, Freedman F, Kaalund Hansen K, Churchill H, Aitkenhead L, Murphy E, Lachmann R., editor Review of adults with PKU returning to diet. *British Inherited Metabolic Disease Group Annual Conference; 2019; Cambridge*.
6. van Calcar SC, Johnson E, Coode RE., editor Evaluation of acceptability, tolerance, and metabolic control of patients with Phenylketonuria consuming PKU sphere. *Genetic Metabolic Dietitians International; 2022; Las Vegas, USA*.
7. MacDonald A, van Wegberg A, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):1-21.
8. Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald A. Protein Substitutes in PKU; Their Historical Evolution. *Nutrients*. 2021;13(2):484.
9. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(4):515-23.
10. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R, et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):44.
11. Daly A, Högler W, Crabtree N, Shaw N, Evans S, Pinto A, et al. Growth and Body Composition in PKU Children—A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to Glycomacropeptide Protein Substitutes. *Nutrients*. 2021;13(4):1323.
12. Daly A HW, Crabtree N, Shaw N, Evans S, Pinto A, et al. A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes. *Nutrients*. 2021;13.
13. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):1 - 56.
14. Córdova-Dávalos LE, Jiménez M, Salinas E. Glycomacropeptide bioactivity and health: A review highlighting action mechanisms and signaling pathways. *Nutrients*. 2019;11(3):598.
15. Zaki OK, El-Wakeel L, Ebeid Y, Ez Elarab HS, Moustafa A, Abdulazim N, et al. The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016;2016:1-5.
15. Zaki OK, El-Wakeel L, Ebeid Y, Ez Elarab HS, Moustafa A, Abdulazim N, et al. The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016;2016:1-5.
16. Pena MJ, Pinto A, de Almeida MF, de Sousa Barbosa C, Ramos PC, Rocha S, et al. Continuous use of glycomacropeptide in the nutritional management of patients with phenylketonuria: a clinical perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1-10.
17. Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald A. Casein Glycomacropeptide: An Alternative Protein Substitute in Tyrosinemia Type I. *Nutrients*. 2021;13(9):3224.
18. Ortega-González M, Capitán-Cañadas F, Requena P, Ocón B, Romero-Calvo I, Aranda C, et al. Validation of bovine glycomacropeptide as an intestinal anti-inflammatory nutraceutical in the lymphocyte-transfer model of colitis. *British journal of nutrition*. 2014;111(7):1202-12.
19. Ntemiri A, Chonchuir FN, O'Callaghan TF, Stanton C, Ross RP, O'Toole PW. Glycomacropeptide Sustains Microbiota Diversity and Promotes Specific Taxa in an Artificial Colon Model of Elderly Gut Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017;65(8):1836-46.
20. Sawin E, Aktas B, DeWolfe T, Stroup B, Murali S, Steele J, et al. Glycomacropeptide Shows Prebiotic and Immune Modulating Properties in Phenylketonuria and Wild Type Mice. *The FASEB Journal*. 2015;29(1 Supplement).
21. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, et al. The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(3):520.

22. Tiele A, Daly A, Hattersley J, Pinto A, Evans S, Ashmore C, et al. Investigation of paediatric PKU breath malodour, comparing glycomacropeptide with phenylalanine free L-amino acid supplements. *Journal of Breath Research*. 2019;14(1):016001.
23. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(6):671-6.
24. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(8):1169-78.
25. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, Liu X, Etzel MR. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *The Journal of Nutrition*. 2008;138(2):316-22.
26. Ahring KK, Dagnæs-Hansen F, Brüel A, Christensen M, Jensen E, Jensen TG, et al. The effect of casein glycomacropeptide versus free synthetic amino acids for early treatment of phenylketonuria in a mice model. *PloS one*. 2022;17(1):e0261150.
27. Kelleher SL, Chatterton D, Nielsen K, Lönnerdal B. Glycomacropeptide and α -lactalbumin supplementation of infant formula affects growth and nutritional status in infant rhesus monkeys. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(5):1261-8.
28. White A, Gracia L, Barbour M. Inhibition of dental erosion by casein and casein-derived proteins. *Caries research*. 2010;45(1):13-20.
29. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(4):989S-95S.
30. Brody EP. Biological activities of bovine glycomacropeptide. *Br J Nutr*. 2000;84 Suppl 1:S39-46.
31. Ahring KK, Lund AM, Jensen E, Jensen TG, Brøndum-Nielsen K, Pedersen M, et al. Comparison of Glycomacropeptide with Phenylalanine Free-Synthetic Amino Acids in Test Meals to PKU Patients: No Significant Differences in Biomarkers, Including Plasma Phe Levels. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2018;2018.
32. Daly A, Evans S, Pinto A, Jackson R, Ashmore C, Rocha JC, et al. Preliminary Investigation to Review If a Glycomacropeptide Compared to L-Amino Acid Protein Substitute Alters the Pre-and Postprandial Amino Acid Profile in Children with Phenylketonuria. *Nutrients*. 2020;12(8):2443.
33. Doultani S, Turhan K, Etzel M. Whey Protein Isolate and Glyco macropeptide Recovery from Whey Using Ion Exchange Chromatography. *Journal of Food Science*. 2003;68(4):1389-95.
34. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *Journal of Nutrition*. 2004;134(4):996s-1002s.
35. Neelima, Sharma R, Rajput YS, Mann B. Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheese whey adulteration in milk: a review. *Dairy Sci Technol*. 2013;93(1):21-43.
36. LaClair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *Journal of Food Science*. 2009;74(4):E199-E206.
37. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(8):1201-10.
38. Ney DM, Etzel MR. Designing medical foods for inherited metabolic disorders: why intact protein is superior to amino acids. *Current Opinion in Biotechnology*. 2017;44:39-45.
39. Food and Agriculture Organization of the United Nations F, World Health Organization W, United Nations University U. Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition: Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. *FAO/WHO/UNU*; 2007. Report No.: 0512-3054 (Print) 0512-3054 Contract No.: 935.
40. Pena MJ, Pinto, A., Daly, A., MacDonald, A., Azevedo, L., Rocha, J.C. and Borges, N. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11).
41. Daly A, Evans S, Pinto A, Jackson R, Ashmore C, Rocha JC, et al. The Impact of the Use of Glycomacropeptide on Satiety and Dietary Intake in Phenylketonuria. *Nutrients*. 2020;12(9):2704.

PKU sphere® est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales.

PKU sphere® est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales et doit être utilisé sous contrôle médical. Pour les besoins nutritionnels en cas de phénylcétonurie (PCU), dès 4 ans. L'utilisation de PKU sphere® comme seule source de substitut de protéines chez les enfants reste à l'appréciation des prescripteurs. Ne peut constituer la seule source d'alimentation. Ne doit pas être utilisé par voie parentérale. Voir l'étiquette pour les allergènes et d'autres informations produit.

Informations correctes au moment de la publication : Janvier 2024.

Document destiné aux professionnels de santé.