

# Informations pour patientes et patients atteints d'une phénylcétonurie



## PICO Study

Phenylalanine  
and its impact on Cognition

## POURQUOI Y A-T-IL L'ETUDE PICO?

L'avantage d'une thérapie avec un régime pauvre en protéines et des mélanges d'acides aminés dans la phénylcétonurie est incontesté pendant l'enfance. La mesure dans laquelle les patients adultes bénéficient d'une poursuite du traitement tout au long de leur vie n'est pas encore claire.

Nous sommes un groupe de recherche des Hôpitaux universitaires de Berne et de Zurich et nous aimerions en savoir plus avec l'étude PICO :

- Une augmentation de la phénylalanine a-t-elle un effet négatif sur la mémoire, l'attention et d'autres fonctions cérébrales chez les patients adultes atteints d'une phénylcétonurie? Si oui, est-ce le cas pour tous les patients ou seulement pour certains?
- La structure et le fonctionnement du cerveau peuvent-ils indiquer si une augmentation de la phénylalanine chez un patient atteint d'une phénylcétonurie a des conséquences négatives sur le cerveau?
- En quoi la structure et le fonctionnement du cerveau diffèrent-ils de ceux des adultes atteints d'une phénylcétonurie et des témoins?

Pour cela, nous avons besoin du plus grand nombre possible de patients qui ont été diagnostiqués et traités avec la phénylcétonurie tôt après la naissance et qui ont aujourd'hui 18 ans ou plus. Par conséquent, nous aimerions vous demander si vous seriez disposés à participer à notre étude.

## LE BUT DE L'ETUDE PICO

Avec votre participation à l'étude PICO, vous apportez une contribution significative à la recherche et à l'éventuelle adaptation des directives thérapeutiques pour les patients adultes atteints d'une phénylcétonurie.

Dans le cadre de l'étude PICO, nous examinons l'influence de la phénylalanine sur la cognition (mémoire, attention, motricité fine). La particularité de l'étude PICO est qu'elle simule une suspension du régime à faible teneur en phénylalanine en donnant aux patients des capsules d'apparence identique contenant soit de la phénylalanine, soit un placebo (capsules sans principe actif) pendant quatre semaines. Par conséquent, les résultats des investigations ne sont pas influencés par les connaissances et les attentes des patients et des examinateurs.

Dans ce qui suit, nous vous présenterons plus en détail les différentes investigations et toutes les autres informations pertinentes pour l'étude.

### **SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS, N'HESITEZ PAS A NOUS CONTACTER !**

**MSc Raphaela Muri** ou **MSc Stephanie Abgottspon**, coordinatrices de l'étude  
raphaela.muri@insel.ch ou stephanie.abgottspon@insel.ch

**Portable de l'étude: +41 76 478 16 26**

**Prof. Dr. phil. Regula Everts** ou **Dr. med. Roman Trepp**, investigateurs principales  
regula.everts@insel.ch ou roman.trepp@insel.ch

Téléphone: +41 31 632 47 42

**Téléphone d'urgence 24 h sur 24: +41 76 815 67 99**

[www.udem.insel.ch/PICO](http://www.udem.insel.ch/PICO)

## INFORMATIONS DETAILLEES SUR L'ETUDE PICO

### 1. But de l'étude

Avec cette étude, nous voulons examiner l'influence d'une élévation de 4 semaines de la phénylalanine dans le corps, sur la cognition et sur les fonctions cérébrales de patients atteints de phénylcétonurie.

### 2. Sélection

Toutes les personnes qui ont eu un diagnostic de phénylcétonurie lors d'un dépistage néo-natal positif et qui ont commencé un régime pauvre en phénylalanine dans les 30 premiers jours de leur vie, peuvent participer. Ils doivent également être âgés d'au moins 18 ans et être de langue maternelle allemande ou française.

Ne peuvent pas participer les

- Personnes qui ont interrompu le régime pauvre en protéines et/ou qui ont eu une concentration sanguine de phénylalanine supérieure à 1600  $\mu\text{mol/L}$  au cours des 6 mois précédant la participation à l'étude.
- Personnes atteintes d'une autre maladie ou utilisant des médicaments susceptibles d'influencer les résultats de l'étude (en discuter avec les coordinatrices de l'étude).
- Femmes enceintes, qui allaitent ou qui ont l'intention de devenir enceinte pendant la durée de l'étude.
- Personnes avec des métaux dans le corps (par exemple vis et appareils dentaires fixes), de grands tatouages et des piercings non retirables sont aussi des raisons de ne pas pouvoir participer à l'étude.

### 3. Informations générales

- L'étude PICO est réalisée à Berne par l'Hôpital de l'île de Berne en collaboration avec l'Hôpital universitaire de Zurich. Nous prévoyons de recruter 30 patients et 30 témoins.
- Pour simuler une brève interruption de votre régime alimentaire, vous recevrez pendant 4 semaines des capsules contenant de la phénylalanine selon un dosage adapté au poids et au sexe (femmes 1.5–2 grammes par jour, hommes 2.5–3 grammes par jour), que vous répartirez que sur trois portions avec les repas. La phénylalanine est un complément alimentaire autorisé en Suisse. Son utilisation sous cette forme n'est normalement pas destinée à ce groupe de patients, cependant, l'effet sur les patients atteints de phénylcétonurie a déjà été testé avec une dose de 4 semaines (ten Hoedt et al., 2011)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ten Hoedt, A. E., J de Sonnevile, L. M., Francois, B., ter Horst, N. M., H Janssen, M. C., Estela Rubio-Gozalbo, M., ... Bosch, A. M. (2010). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9253-9>

Pendant 4 autres semaines, vous recevrez des capsules identiques aux capsules décrites ci-dessus. Elles ne contiennent pas de phénylalanine mais un placebo (c'est-à-dire aucune substance active).

Afin de retourner à un état initial le plus fidèlement possible, une phase de sevrage de 4 semaines sans prise de capsule aura lieu entre les deux périodes de prise de médicament à l'étude (voir figure p. 7).

Le médicament de l'étude est randomisé et attribué à double insu, ce qui signifie que les patients recevront au hasard des capsules de phénylalanine en premier ou des capsules placebo en premier, sans que ni les patients ni les investigateurs ne sachent qui recevra quelles capsules en premier. La répartition est déterminée au hasard par une personne indépendante qui n'a rien à voir avec l'étude. Ce n'est qu'à la fin de l'étude que le double insu sera levé. En cas d'urgence cependant, le double insu peut être levé plus tôt.

Tout au long de votre participation à l'étude, nous vous demanderons de suivre votre régime à faible teneur en protéines inchangé et de continuer à prendre comme d'habitude votre mélange individuel d'acides aminés.

- Pour vous, l'étude comprend un total de 4 rendez-vous d'environ 5 heures chacun, répartis sur une période de 3 mois. Des tests neuropsychologiques sur ordinateur et sous forme écrite ainsi qu'un examen par résonance magnétique (IRM) et un prélèvement sanguin auront lieu à tous les rendez-vous. Une description détaillée de l'horaire et du contenu se trouve au chapitre 4. La durée totale de l'étude sera de 2 ans.
- Il se peut que nous devions vous exclure prématurément de l'étude. Cela peut se produire si le personnel de l'étude considère qu'un effet secondaire imprévu de l'intervention est inacceptable pour votre participation à l'étude. Dans ce cas, vous serez, pour votre sécurité, de nouveau examiné une dernière fois. Veuillez dans ce cas nous rapporter tous les médicaments que nous vous avons donnés.
- Dans la réalisation de l'étude, nous nous conformons aux réglementations légales nationales et aux lignes directrices internationalement reconnues pour la recherche sur l'être humain. La commission cantonale d'éthique compétente a examiné et approuvé l'étude. Une description de cette étude est également disponible sur le site Internet de l'Office fédérale de la santé publique : [www.kofam.ch](http://www.kofam.ch). L'étude est également enregistrée en anglais sur le site internet de la base de données internationale pour les essais cliniques.

## 4. Déroulement

Sur la figure à la page 7, vous pouvez voir le déroulement de l'étude PICO.

### Inclusion dans l'étude

Les données recueillies lors de l'examen de routine seront utilisées, après votre consentement, pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. Nous vous contacterons dans les jours suivants pour fixer le premier des quatre rendez-vous.

### Run-in

Vous serez priés, dans les 3 jours précédant le rendez-vous I, de remplir un agenda alimentaire et de répéter ce régime pendant les trois jours précédant le rendez-vous II, III et IV.

### Rendez-vous I, II, III et IV

Les quatre rendez-vous ont lieu à l'Hôpital de l'Île de Berne et durent chacun environ 5 heures. Étant donné que le moment de la journée ainsi que l'alimentation peuvent influencer les résultats, les rendez-vous II, III et IV ont lieu à la même heure que le rendez-vous I. De plus, vous serez priés d'avoir votre dernier repas entre 8–12 heures avant l'heure de rendez-vous et de ne consommer aucune boisson contenant de la caféine ou calorie. Vous pouvez boire 3 à 5 dl d'eau le matin avant l'examen.

Les examens suivants seront effectués dans l'ordre indiqué ci-dessous :

#### 1. *Prise de sang (env. 10 minutes)*

Lors des quatre rendez-vous, 30 mL de sang seront prélevés. Cela correspond à moins de 1 % de votre volume sanguin total qui est d'environ 4500–6000 mL, vous ne remarquerez donc aucune différence. À titre de comparaison : lors des dons de sang sont généralement prélevés environ 450 ml de sang.

#### 2. *Test de grossesse urinaire (env. 10 minutes)*

Bien qu'une IRM soit considérée comme un examen très sûr, un test de grossesse doit être effectué avant chaque IRM chez chaque femme en âge de procréer. Cette procédure est exigée pour toutes mesures dans le cadre d'études scientifiques. De même, les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie ne doivent pas prendre de phénylalanine.

#### 3. *Imagerie structurelle et fonctionnelle par IRM (env. 90 minutes)*

Vous serez priés d'être allongé dans un appareil à IRM pendant 60 minutes. D'une part, des images des structures du cerveau sont prises (IRM structurelle). D'autre

part, l'état fonctionnel et la performance des zones cérébrales frontales au cours d'une tâche de mémoire de travail sont mesurés (IRM fonctionnelle), ainsi que le métabolisme du tissu cérébral (spectroscopie RM), l'activité cérébrale au repos (resting-state IRM), le flux sanguin dans le cerveau (ASL) et l'imagerie des fibres nerveuses (DTI). Pour cet examen aucun moyen de contraste ne sera nécessaire, c'est-à-dire qu'aucune seringue n'est administrée.

4. *Pause avec snack contenant des hydrates de carbone sans protéines (env. 20 minutes)*

5. *Evaluation neuropsychologique (env. 150 minutes avec 10 minutes de pause)*

Différents tests à l'ordinateur et sous forme écrite seront effectués. La mémoire, l'attention, la motricité fine et la fluidité verbale y seront testées. Des questionnaires standardisés sur la dépression, la qualité de vie et l'humeur seront employés et vous pourrez les remplir par écrit sur place. L'examen sera interrompu au milieu pour une pause de 10 minutes.

6. *Questionnement sur les symptômes (anamnèse) et examen corporel (env. 10 minutes)*

7. *Organisation (env. 20 minutes)*

Lors du rendez-vous I et III, remise et instructions sur la prise du médicament de l'étude (capsule de phénylalanine ou placebo), remise du papier filtre et de lancettes pour la prise l'échantillon de sang sec à domicile ainsi que prévision du rendez-vous suivant. Pour le rendez-vous II et IV, veuillez apporter les capsules restantes. Le rendez-vous IV sera une entrevue finale.






















### **Capsule de phénylalanine ou placebo**

Dans les 4 semaines précédant le rendez-vous II et les 4 semaines précédant le rendez-vous IV, vous prendrez le médicament de l'étude que nous vous aurons préalablement remis selon les instructions délivrées. La dernière capsule précédant le jour de rendez-vous doit être absolument prise la veille au soir.

### **Entre les rendez-vous**

Pendant l'étude, nous vous contacterons par téléphone une fois par semaine pour évaluer votre état de santé général. Vous serez prié de prélever deux fois par semaine (de préférence les mercredis et dimanches) un échantillon de sang sec sur du papier filtre. Vous les envoyez ensuite au laboratoire de Zurich le jour même ou le lendemain avec l'enveloppe que nous vous avons fournie.

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

| RENDE-VOUS  | DEROULEMENT   | DUREE              | LIEU             |
|---|---|--------------------|------------------|
| Examen de routine   |     | Durée individuelle | Hôpital de l'Île |
|   |   | 2-4 semaines       |                  |
| Rendez-vous I   |     | 5 heures           | Hôpital de l'Île |
|  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x par jour capsules</li> <li>• 1x par semaines téléphone</li> <li>• 2x par semaines sang sec (Mer &amp; Dim)</li> </ul> | 4 semaines  | Chez soi           |                  |
| Rendez-vous II  |         | 5 heures           | Hôpital de l'Île |
|  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1x par semaines téléphone</li> <li>• 2x par semaines sang sec (Mer &amp; Dim)</li> </ul>                                   | 4 semaines  |                    |                  |
| Rendez-vous III   |             | 5 heures           | Hôpital de l'Île |
|  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x par jour capsules</li> <li>• 1x par semaines téléphone</li> <li>• 2x par semaines sang sec (Mer &amp; Dim)</li> </ul>   | 4 semaines  | Chez soi           |                  |
| Rendez-vous IV  |             | 5 heures           | Hôpital de l'Île |



## Phase de sevrage

Entre le rendez-vous II et III auront lieu 4 semaines sans médicament. Pendant ce temps, on vous demandera également de prélever un échantillon de sang sec sur du papier filtre deux fois par semaine. Nous continuerons à vous contacter par téléphone une fois par semaine.

## 5. Avantages

Pendant l'étude, vous n'aurez aucun avantage personnel immédiat à participer. Grâce à votre participation à l'étude, les directives thérapeutiques pour les patients adultes atteints de phénylcétonurie peuvent être revues et, si nécessaire, adaptées, ce qui sera bénéfique pour les patients et leur environnement. Ce n'est qu'après que tous les participants à l'étude ont terminé l'étude que l'aveuglement peut être levé et que vous pouvez être informé sur le déroulement individuel de l'étude si vous le souhaitez.

## 6. Droits

Vous participez de manière volontaire. Si vous ne souhaitez pas participer ou voulez retirer votre participation ultérieurement, vous n'avez pas à vous justifier. Vous pouvez poser des questions sur la participation à l'étude en tout temps. Veuillez vous adresser à la personne dont le nom figure à la fin de ce document.

Il se peut qu'au cours des examens, nous détectons des maladies que vous ne connaissez pas. En cas de découverte accidentelle pouvant contribuer à la prévention, à la détection et au traitement de maladies existantes ou futures, vous ou une personne de votre choix en serez informé. Si vous ne souhaitez pas en être informé, veuillez en parler à votre médecin d'étude et lui faire part de vos préoccupations.

## 7. Devoirs

Si vous participez, il est nécessaire que vous respectiez les conditions et les exigences de l'étude spécifiées sur ce protocole :

- Venez à jeun aux rendez-vous (dernière prise alimentaire 8–12 heures avant le rendez-vous). Vous pouvez boire 3 à 5 dl d'eau le matin avant l'examen.
- Ne buvez pas de boissons contenant de la caféine ou calorie avant les prises de mesure.
- Si vous ne pouvez pas vous présenter au rendez-vous, nous vous prions **de l'annuler au moins 48 heures à l'avance** par courriel ou par téléphone.

## 8. Risques et charges pour le participant

Dans le cadre de la prise de phénylalanine durant 4 semaines, il est possible que des effets secondaires indésirables se produisent. Il s'agit notamment :

- De troubles cognitifs légers, dont on peut s'attendre à une résolution complète dans les 2 semaines suivant la fin de l'apport.
- Changements d'humeurs

Pendant l'examen IRM, vous ne serez exposé à aucune radiation nocive et vous ne recevrez aucun produit de contraste. L'examen est totalement indolore s'il est effectué correctement et aucun effet nocif n'est actuellement connu. Des bruits de cognements et un certain sentiment d'enfermement due à la conception de l'IRM peuvent être désagréables pour vous. Pendant l'examen IRM, nous sommes en contact avec vous et prenons soin de votre bien-être. A la fin de l'examen aucune précaution particulière ne doit être observée.

A chaque imagerie, il y a un risque de découvrir une maladie de manière fortuite. Pour votre groupe d'âge, la probabilité de trouver une maladie fortuitement lors de l'IRM du cerveau est de 3 %. Une découverte fortuite peut être par exemple une tumeur bénigne ou très rarement maligne, un kyste, une anomalie vasculaire ou des modifications inflammatoires.

## 9. Résultats de l'étude

Au cours de l'étude, le personnel de l'étude vous informera de tout nouveau résultat susceptible d'influencer les avantages de l'étude ou votre sécurité et donc par conséquent votre consentement à participer.

## 10. Confidentialité des données et des échantillons

Nous respectons toutes les dispositions légales en matière de protection des données et toutes les parties concernées sont tenues à la confidentialité. Pour cette étude, nous recueillerons vos renseignements personnels et médicaux ainsi que les images IRM. Ces données seront codées. Le codage signifie que toutes les données qui pourraient vous identifier (par ex. nom, date de naissance) sont remplacées par un code (numéro d'échantillon, âge au moment de la mesure, ...), de telle manière que pour les personnes qui ne connaissent pas le code, il sera impossible de tirer des conclusions sur votre personne. Vos données seront codées avec le code suivant : nom de l'étude – groupe et numéro de sujet – sexe – âge lors de la mesure (p. ex. PICO-Pat001-f-32).

Ce code reste toujours dans l'établissement et est conservé en toute sécurité. Les responsables de l'étude y ont accès. Il se peut qu'un contrôle ait lieu pendant le déroulement de l'étude. Cela ne peut être fait que par les autorités qui l'ont vérifiées et approuvées à l'avance. L'institution à l'origine de l'étude peut également faire contrôler le processus. Ils veillent tous à ce que les règles soient respectées et à ce que votre sécurité ne soit pas mise en danger. Pour de tels contrôles, le responsable de l'étude peut avoir besoin de divulguer vos renseignements personnels et médicaux. Il est également possible qu'en cas de sinistre, un représentant de la compagnie d'assurance doive examiner vos données. Toutefois, seulement les données absolument nécessaires pour régler un cas de dommage sont examinées. Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque façon que ce soit doivent maintenir une confidentialité absolue. Nous ne publierons votre nom nulle part, dans aucun rapport, aucune publication, aucun imprimé ni aucunement sur Internet.

Le sponsor est responsable du respect du règlement national et international en matière de protection des données.

#### **11. Utilisation ultérieure du matériel et des données**

Il est possible que vos données et échantillons soient utilisés pour d'autres études à un autre moment ou qu'ils soient ensuite envoyés à une autre base de données / biobanque en Suisse ou à l'étranger pour des études encore non détaillées et qu'elles y soient utilisées. Cette autre base de données / biobanque doit répondre aux mêmes standards que la base de données / biobanque de cette étude.

#### **12. Désistement**

Vous pouvez arrêter et vous retirer de l'étude à tout moment si vous le souhaitez. Les données et les échantillons collectés jusqu'alors seront toujours évalués sous forme codée, faute de quoi l'ensemble du projet perd de sa valeur.

Après l'évaluation, vos données et échantillons seront rendus totalement anonymes et les échantillons seront détruits, c'est-à-dire que l'allocation de votre code est détruite afin que personne ne puisse découvrir par la suite que les données et les échantillons proviennent de vous.

### **13. Dédommagement des participants**

Nous couvrons les frais de transport pour les quatre rendez-vous (prix d'un demi-tarif aller-retour entre votre lieu de résidence et l'Hôpital de l'Île). En outre, un dédommagement de CHF 100 est prévu pour la participation. Il n'y a aucun frais pour vous ou votre assurance maladie.

Sur demande, vous recevrez un CD avec les images du IRM de votre cerveau du rendez-vous I et, après la fin de l'étude, un feedback sur votre performance dans les examens cognitifs.

### **14. Responsabilité**

L'institution qui a initié l'étude et qui la réalise, est responsable de tout dommage que vous pourriez subir en rapport avec la substance testée ou les activités de recherche (p. ex. examens). Les exigences et la procédure à cet égard sont régies par la loi. L'Hôpital de l'Île de Berne a donc souscrit une assurance auprès de Zurich Assurance SA afin de pouvoir assumer la responsabilité en cas de sinistre.

### **15. Financement de l'étude**

L'étude est financée par le Service universitaire de diabétologie, endocrinologie, médecine nutritionnelle et métabolisme (UDEM), l'Hôpital de l'Île, Hôpital universitaire de Berne, ainsi que par la fondation Vontobel, la fondation Bangerter-Rhyner, le Nutricia Metabolics Research Fund, une bourse de recherche du Clinical Trial Unit (CTU) Berne, une Doc.CH-bourse et un encouragement de projets du fond national suisse de la recherche scientifique.

## 16. Personnes de contact

### Responsable de l'étude

Prof. Dr. phil. Regula Everts (responsable de l'étude)

Neuropsychologue responsable

Service universitaire de diabétologie, endocrinologie, médecine nutritionnelle et métabolisme (UDEM)

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne

3010 Berne, Suisse

Téléphone : +41 31 632 47 42

Email : regula.everts@insel.ch

Dr. med. Roman Trepp (co-responsable de l'étude)

Médecin adjoint endocrinologie et maladies métaboliques

Service universitaire de diabétologie, endocrinologie, médecine nutritionnelle et métabolisme (UDEM)

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne

3010 Berne, Suisse

Téléphone : +41 31 632 47 42

**Téléphone d'urgence 24h sur 24 : +41 76 815 67 99**

Email : roman.trepp@insel.ch

### Collaborateurs de l'étude

MSc Stephanie Abgottspon (coordinatrice et psychologue de l'étude)

Service universitaire de diabétologie, endocrinologie, médecine nutritionnelle et métabolisme (UDEM)

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne

3010 Berne, Suisse

**Portable de l'étude : +41 76 478 16 26**

Email : stephanie.abgottspon@insel.ch

MSc Raphaela Muri (psychologue de l'étude)

Service universitaire de diabétologie, endocrinologie, médecine nutritionnelle et métabolisme (UDEM)

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne

3010 Berne, Suisse

Email : raphaela.muri@insel.ch