

# Informations pour les sujets contrôlés



## PICO Study

Phenylalanine  
and its impact on Cognition



## POURQUOI Y A-T-IL CETTE PICO-ÉTUDE ?

La phénylcétonurie est une maladie héréditaire rare du métabolisme, dont le traitement consiste en un régime pauvre en protéines et l'apport de mélanges d'acides aminés. Ce traitement est incontesté pendant l'enfance. La mesure dans laquelle les patients adultes bénéficient d'une poursuite de l'alimentation tout au long de leur vie fait encore l'objet de controverses. De plus, les effets de la phénylcétonurie sur le cerveau des patients adultes demeurent inexpliqués.

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

- En quoi la structure et le fonctionnement du cerveau diffèrent-ils de ceux des adultes atteints d'une phénylcétonurie et des témoins ?
- 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 ?

Pour cela, nous avons besoin du plus grand nombre de sujet contrôle à l'étude âgés de 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 de phénylcétonurie. Avec votre aide, nous pouvons définir un groupe étalonné afin de mieux interpréter les changements chez des patients.

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**

**Dr. Lenka Bosanska**, médecin de l'étude

lenka.bosanska@insel.ch

Téléphone: +41 31 632 40 70

**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 l'étude PICO, nous voulons examiner l'influence d'une élévation de 4 semaines de la phénylalanine sur le cerveau, la cognition (mémoire, attention et autres fonctions cérébrales) et le bien-être de patients atteints de phénylcétonurie. Le but est de former un groupe contrôle avec vos données pour pouvoir mieux interpréter les changements chez les personnes malades.

### 2. Sélection des sujets contrôles en bonne santé

Les participants doivent être des **femmes et des hommes en bonne santé dès 18 ans** :

- Dont la langue maternelle est l'allemand ou le français
- Qui ne présentent aucune maladie neurologique ou psychiatrique
- Qui ne prennent aucun médicament susceptible d'influencer les résultats de l'étude (en discuter avec l'un des médecins de l'étude si nécessaire)
- Qui n'ont aucun métal dans le corps (appareil dentaire fixe, vis, ...), aucun gros tatouage et/ou aucun piercing non retirable
- Qui ne soient pas enceinte ou en train d'allaiter

### 3. Informations générales sur l'étude

- L'étude PICO est réalisée 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.
- La phénylcétonurie est une maladie héréditaire rare du métabolisme, dont la conversion de l'acide aminé phénylalanine est perturbée. Non traitée, cela mène fréquemment à des dysfonctions cérébrales sévères. Grâce à l'introduction du dépistage néo-natal et le traitement précoce avec un régime stricte pauvre en phénylalanine (c.-à-d. pauvre en protéines) associé à un supplément en protéines sans phénylalanine (mélange d'acides aminés), ces handicaps sévères peuvent aujourd'hui être évités.
- Traditionnellement, ces régimes pauvres en protéines n'étaient administrés que pendant l'enfance. Les études observationnelles et transversales laissent cependant entrevoir un lien entre des hautes valeurs de phénylalanine et un léger déficit cognitif ainsi qu'un trouble du comportement aussi chez l'adulte. Ce lien n'a cependant pas pu être encore prouvé. Par conséquent, il n'est pas encore clair qu'une restriction aussi stricte des habitudes alimentaires soit également recommandée aux adultes atteints de phénylcétonurie.

- La partie principale de l'étude consiste à analyser l'influence d'une brève interruption du régime habituel des patients atteints d'une phénylcétonurie en mimant une nutrition normale. Pour ce faire, les patients reçoivent dans un ordre aléatoire des capsules contenant de la phénylalanine pendant 4 semaines et des capsules placebo pendant 4 semaines. Ceci est réalisé à double insu (ni les patients ni les investigateurs ne savent ce que contiennent les capsules dans chaque période de 4 semaines).
- De plus, la structure et le fonctionnement du cerveau ainsi que les fonctions cognitives des patients atteints de phénylcétonurie sont comparés à ceux des sujets contrôles en bonne santé.
- **Pour vous, l'étude comprend seulement 1 rendez-vous d'environ 4 heures.** Un examen cognitif à l'ordinateur et sous forme écrite ainsi qu'un examen par résonance magnétique (IRM) auront lieu à ce moment. La durée totale de l'étude sera de 2 ans.
- Dans la conduite 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 fédéral de la santé publique : [www.kofam.ch](http://www.kofam.ch). L'étude est également enregistrée sur le site internet de la base de données internationale sur les essais cliniques à l'adresse [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Les résultats de l'étude seront disponibles au plus tôt 3 ans après le début de l'étude et vous pourrez les demander.

#### 4. Déroulement

Les informations recueillies lors du premier contact seront, après obtention de votre consentement à participer à l'étude, utilisées pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. Dans les jours suivants, nous vous contacterons pour fixer un rendez-vous à l'Hôpital de l'Île. Les examens ont lieu à l'Hôpital de l'Île de Berne et durent environ 4 heures. Les examens suivants sont effectués dans l'ordre indiqué ci-dessous :

##### 1. 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.

## 2. *Imagerie structurelle et fonctionnelle par IRM (env. 60 minutes)*

Vous serez prié d'être allongé dans un appareil à IRM pendant 60 minutes (avec préparation et phase post-examen). Les mesures suivantes sont effectuées :

- Des images des structures du cerveau (IRM structurelle)
- L'état fonctionnel et la performance des zones cérébrales antérieures au cours d'une tâche de mémoire de travail (IRM fonctionnelle)
- L'activité cérébrale au repos (resting-state IRM)
- Le flux sanguin dans le cerveau (ASL)
- 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.

## 3. *Pause avec boisson et snack faible en protéines (env. 20 minutes)*

## 4. *Evaluation neuropsychologique (env. 120 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 y répondre par écrit sur place. L'examen sera interrompu au milieu pour une pause de 10 minutes.

## 5. *Questionnement sur les symptômes et examen corporel (env. 10 minutes)*

## 5. **Avantage**

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 d'une phénylcétonurie peuvent être revues et, si nécessaire, adaptées, ce qui sera bénéfique pour les patients et leur environnement. Si les résultats de l'étude vous intéressent, nous serons heureux de vous faire part de nos commentaires individuels sur demande après la fin de l'étude.

## 6. **Droits**

Votre participation est volontaire. Vous pouvez vous retirer à tout moment sans donner de raison. Vous pouvez poser des questions sur l'étude à tout moment. Veuillez contacter l'une des personnes mentionnées à la fin de ce protocole d'informations.

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, nous vous demandons de vous conformer à certaines exigences :

- 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 calorique 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

Pendant l'examen par 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

Le médecin 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 à l'étude.



## 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-Con001-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. Pour cette réutilisation, nous vous prions de signer un consentement séparé à la fin de cette feuille d'information.

## 12. Désistement

Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude si vous le souhaitez. Les données médicales et le matériel biologique (échantillons de sang, tissus, etc.) recueillis jusqu'à là seront tout de même analysés, ceci afin de ne pas compromettre la valeur de l'étude dans son ensemble. 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

Nous couvrons les frais de transport pour le 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 et, après la fin de l'étude, un feedback sur votre performance dans les examens cognitifs.

## 14. Responsabilité

L'institution qui a lancé l'étude et qui est responsable de sa réalisation se porte garante de tout dommage que vous pourriez subir en rapport avec les activités de recherche. Les exigences et la procédure à cet égard sont régies par la loi. L'Hôpital de l'île de Berne a de ce fait souscrit une assurance auprès de Zürich Assurance SA.

## 15. Financement

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 et une Doc.CH-bourse 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**

Dr. Lenka Bosanska (médecin de l'étude)

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

Inselspital, Hôpital universitaire de Berne

3010 Berne, Suisse

Téléphone : +41 31 632 40 70

Email : lenka.bosanska@insel.ch

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

