

Essai pilote : Mesure en continu du glucose avec un capteur FreeStyle Libre pro chez des patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse (FSL-DIAL pilot study)

Protocole observationnel impliquant la personne humaine

Version 3 du 08/02/2021

Promoteur : Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
20, Quai Claude Bernard
69365 LYON Cedex 07

Investigateur principal: Dr Lucien Marchand
Endocrinologie - Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
20, Quai Claude Bernard
69365 LYON Cedex 07
Email : lmarchand@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr

Co-Investigateurs : Dr Cédric Luyton – Endocrinologie,
Dr Emmanuel Villar, Dr Gabrielle Normand, Dr Cécile Chauvet, Dr Amélie Belloi, Dr Mathilde Luce -
Néphrologie, Hémodialyse

Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
20, Quai Claude Bernard
69365 LYON Cedex 07

Code promoteur :
Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : NCT04641650
Avis favorable du CPP Sud-Est III le : 23/02/2021
N°ID-RCB : 2020-A03123-36

RESUME

TITRE	Essai pilote : Mesure en continu du glucose avec un capteur FreeStyle Libre pro chez des patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémoDIALyse (FSL-DIAL pilot study)
PROMOTEUR	Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc 20, Quai Claude Bernard 69365 LYON Cedex 07
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Lucien Marchand Service : Endocrinologie Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc 20, Quai Claude Bernard 69365 LYON Cedex 07 Email : lmarchand@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	1 du 05/11/2020
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le paramètre biologique de référence de suivi du diabète est l'hémoglobine glycosylée (HbA1c). Chez les patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse, il a été montré depuis une dizaine d'années que ce paramètre était un marqueur très peu performant pour estimer l'équilibre glycémique réel des patients (dans un contexte d'anémie fréquente, de traitement par EPO, d'hémolyse pendant la dialyse...).</p> <p>Par ailleurs le métabolisme glucidique et de l'insuline est profondément altéré chez les patients avec insuffisance rénale avancée, et il a été montré que les patients diabétiques en hémodialyse sont à haut risque d'hypoglycémie. Ces dernières ne sont pas toujours bien ressenties, et peuvent être dépistées par un capteur de glucose.</p> <p>En parallèle, le développement des capteurs en continu du glucose (CGM) mesurant le taux de glucose interstitiel, et notamment la commercialisation en France des capteurs Freestyle Libre, a permis de démocratiser l'accès à ces nouvelles technologies.</p> <p>Cette mesure en continu du taux interstitiel de glucose permet de mieux phénotyper les profils glycémiques des patients, avec des nouveaux paramètres de suivi (temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique, hémoglobine glyquée estimée).</p> <p>Le capteur Freestyle Libre Pro, sans calibration nécessaire par le patient, et sans nécessité de le « scanner » régulièrement à la différence du capteur Freestyle Libre, permettra de connaître sur 14j les profils du glucose des patients en hémodialyse avec un diabète de type 2, et dépister ceux avec une Hémoglobine glyquée faussement rassurante, ceux à risque d'hypoglycémies fréquentes, ou à l'inverse de pics hyperglycémiques importants.</p>
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : <ul style="list-style-type: none"> ○ Comparer la valeur laboratoire de l'Hba1c à la valeur d'Hba1c estimée par le capteur chez les patients présentant une insuffisance rénale de stade 5 hémodialysée ainsi qu'un diabète de type 2 • Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ Utiliser les nouveaux paramètres de suivi dans cette population (temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique) pour dépister les

	<p>patients à risque d'hypo-ou d'hyperglycémie fréquentes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Identifier les paramètres biologiques (Hb, albumine, ferritine, réticulocytes...) qui vont permettre de déterminer si la valeur laboratoire de l'Hba1c reste fiable ou pas
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude pilote observationnelle prospective monocentrique non-randomisée – RIPH 3
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Critère de jugement principal : Différence entre l'Hba1c estimée par le capteur et la valeur laboratoire de l'Hba1c chez les patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse</p> <p>Critère(s) de jugement secondaire(s) : Temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique (mesurée par le coefficient de variation)</p>
POPULATION CIBLE	Patients avec un diabète de type 2, et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients > ou= 18 ans</p> <p>Diabète de type 2 sans changement de traitement depuis au moins 3 mois</p> <p>Insuffisance rénale de stade 5</p> <p>Hémodialisés depuis au moins 3 mois</p> <p>Valeur d'Hba1c laboratoire disponible au moment de l'introduction du capteur</p>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Refus de participer à l'étude</p> <p>Antécédent d'allergie cutanée au capteur Freestyle Libre/Freestyle Libre Pro / Enlite</p> <p>Sepsis / anémie aigue</p> <p>Personnes bénéficiant d'une protection renforcée (mineurs, femmes enceintes ou qui allaitent, personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, majeurs sous protection juridique)</p>
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	Patient souhaitant sortir de l'étude
NOMBRE DE SUJETS	40 patients
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée de l'étude par patient : 14 jours</p> <p>Durée totale de l'étude : 5 mois</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
RETOMBEEES ATTENDUES	<p>Phénotyper sur 2 semaines les différents profils glycémiques des patients hémodialisés diabétiques de type 2.</p> <p>Montrer que l'Hba1c n'est pas toujours un reflet pertinent de l'équilibre de la glycémie chez ces patients.</p> <p>Montrer la faisabilité de l'utilisation d'un capteur du glucose simple d'emploi pour dépister les patients en dialyse à risque important d'hypo ou d'hyperglycémie.</p> <p>Utiliser les données du capteur pour optimiser le traitement du patient.</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CEREES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CIR	Commission Innovation Recherche
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
MR	Méthodologie de Référence
TEC	Technicien d'Etude Clinique

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS GENERALES	6
1.1.	Titre	6
1.2.	Identifiants du projet et historique des mises à jour	6
1.3.	Promoteur	6
1.4.	Investigateurs	6
1.4.1.	<i>Investigateur principal *</i>	6
1.4.2.	<i>Investigateurs associés</i>	6
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	7
2.1	Etat actuel des connaissances - Rationnel	7
2.2	Hypothèse de la recherche	7
2.3	Population cible	7
2.4	Retombées attendues	8
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	8
3.1	Objectif principal	8
3.2	Objectif secondaire	8
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	8
4.1	Type d'étude	8
4.2	Critères de jugement	8
5	CRITERES D'ELIGIBILITE	8
5.1	Critères d'inclusion	8
5.2	Critères de non inclusion	8
5.3	Modalités de recrutement et faisabilité	9
6	Organisation générale	9
6.1	Calendrier de l'étude	9
6.2	Schéma général et tableau récapitulatif	9
6.3	Règles d'arrêt temporaire ou définitif	10
7	EVALUATION DE LA SECURITE	10
8	ASPECTS STATISTIQUES	10
8.1	Nombre de sujets nécessaires	10
8.2	Description des méthodes statistiques	11
8.3	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse	11
8.4	Responsable des analyses et logiciel utilisé	11
9	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES	11
9.1	Accès aux données	11
9.2	Documents sources	11
9.3	Confidentialité des données	11
10	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	12
11	CONSIDERATIONS ETHIQUES	12
11.1	Autorités compétentes	12
11.2	Modifications substantielles	12
11.3	Information du patient	12
11.4	Déclaration de conformité	13
12	GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES	13
12.1	Cahier d'observation	13
12.2	Gestion des données	13
12.3	CNIL	13
12.4	Archivage	13
13	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	14
14	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	15
15	Liste des annexes	16

1 INFORMATIONS GENERALES

1.1. Titre

Essai pilote : Mesure en continu du glucose avec un capteur FreeStyle Libre pro chez des patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse (FSL-DIAL pilot study)

1.2. Identifiants du projet et historique des mises à jour

Code promoteur : FSL DIAL

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : **NCT04641650**

Avis favorable du CPP Sud-Est III le : 23/02/2021

N° ID-RCB : **2020-A03123-36**

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
1	<i>05/11/2020</i>	Rédaction initiale
2	<i>29/01/2021</i>	Modifications suite au premier avis du CPP du 19/01/2021
3	<i>08/02/2021</i>	Modifications suite aux demandes de précisions du CPP du 02/02/2021

1.3. Promoteur

- *Identité :*

Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
20, Quai Claude Bernard
69365 LYON Cedex 07

1.4. Investigateurs

1.4.1. Investigateur principal *

Dr Lucien Marchand
Endocrinologie
Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc
20, Quai Claude Bernard
69365 LYON Cedex 07
Email : lmarchand@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr

1.4.2. Investigateurs associés

*Dr Cédric Luyton – Endocrinologie,
Dr Emmanuel Villar – Dr Gabrielle Normand, Dr Cécile Chauvet, Dr
Amélie Belloi, Dr Mathilde Luce – Néphrologie, Hémodialyse*

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

Le paramètre biologique de référence de suivi du diabète est l'hémoglobine glycosylée (HbA1c). Chez les patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse, il a été montré depuis une dizaine d'années que ce paramètre était un marqueur très peu performant pour estimer l'équilibre glycémique réel des patients (dans un contexte d'anémie fréquente, de traitement par EPO, d'hémolyse pendant la dialyse...), grâce à l'utilisation des capteurs du glucose (CGM) mesurant le taux de glucose interstitiel (1-5). Ces études, souvent avec des faibles effectifs (autour de 20 patients), montraient que l'Hba1c est souvent faussement dans l'objectif, en utilisant des CGM de plus vieilles générations (3 à 5 jours d'utilisation, nécessité d'une calibration pluriquotidienne, performance inférieure au lecteur de glycémie capillaire). Ces études suggéraient l'utilisation de paramètres biologiques alternatifs (fructosamine, albumine glyquée), mais ces derniers ne sont pas recommandés en routine clinique (6-7).

L'utilisation ponctuelle de CGM a permis dans certaines études d'optimiser l'équilibre glycémique chez des patients en dialyse traités par insuline (8).

La problématique des CGM anciennes générations est la nécessité d'une équipe expérimentée pour équiper le patient, le former à la calibration, déposer le capteur, et exploiter les résultats.

Le métabolisme glucidique et de l'insuline est profondément altéré chez les patients avec insuffisance rénale avancée, et il a été montré que les patients diabétiques en hémodialyse sont à haut risque d'hypoglycémie (notamment ceux traités par insuline ou par glinide), dans un contexte de dénutrition fréquente, trouble de la néoglucogenèse, diminution de la clairance de l'insuline. Ces hypoglycémies, parfois mal ressenties, peuvent être dépistées par l'utilisation d'un CGM (7).

En parallèle, le développement CGM, et notamment la commercialisation en France des capteurs Freestyle Libre, a permis de démocratiser l'accès à ces nouvelles technologies.

Cette mesure en continu du taux interstitiel de glucose (une valeur mesurée toutes les 15 min, le patient récupère les données en « scannant » le capteur avec un lecteur ou son smartphone via NFC) permet de mieux phénotyper les profils glycémiques des patients, avec des nouveaux paramètres de suivi (temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique, hémoglobine glyquée estimée).

Le capteur Freestyle Libre Pro, capteur Freestyle Libre en aveugle (le patient n'a pas accès aux données), sans calibration nécessaire par le patient (pas besoin de contrôler des glycémies capillaires), et sans nécessité de le « scanner » régulièrement à la différence du capteur Freestyle Libre, pourrait permettre sur 14j de connaître les profils du glucose des patients en hémodialyse avec un diabète de type 2, dépister ceux avec une Hémoglobine glyquée faussement rassurante, et ceux à risque d'hypoglycémies fréquentes, ou à l'inverse de pics hyperglycémiques importants. Une optimisation personnalisée du traitement pourrait suivre pour le patient en fonction du profil.

2.2 Hypothèse de la recherche

Utiliser un CGM simple d'utilisation pour phénotyper les profils glycémiques des patients en dialyse avec un diabète de type 2, et montrer que l'Hba1c n'est pas toujours un reflet pertinent de l'équilibre de la glycémie chez ces patients.

2.3 Population cible

Patients avec une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse avec un diabète de type 2.

2.4 Retombées attendues

Phénotyper sur 2 semaines les différents profils glycémiques des patients avec une insuffisance rénale de stade 5, hémodialysés, diabétiques de type 2.

Montrer que l'Hba1c n'est pas toujours un reflet pertinent de l'équilibre de la glycémie chez ces patients.

Montrer la faisabilité de l'utilisation d'un capteur du glucose simple d'emploi pour dépister les patients en dialyse à risque important d'hypo ou d'hyperglycémie.

Utiliser les données du capteur pour optimiser le traitement du patient.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

Comparer la valeur laboratoire de l'Hba1c à la valeur d'Hba1c estimée par le capteur chez les patients présentant une insuffisance rénale de stade 5 hémodialysée ainsi qu'un diabète de type 2.

3.2 Objectifs secondaires

o Utiliser les nouveaux paramètre de suivi dans cette population (temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique) pour dépister les patients à risque d'hypo-ou d'hyperglycémie fréquentes

o Identifier les paramètres biologiques (Hb, albumine, ferritine, réticulocytes...) qui vont permettre de déterminer si la valeur laboratoire de l'Hba1c reste fiable ou pas

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Type d'étude

Etude pilote d'observation prospective monocentrique non-randomisée

4.2 Critères de jugement

Critère principal : Différence entre l'Hba1c estimée par le capteur et la valeur laboratoire de l'Hba1c chez les patients avec un diabète de type 2 et une insuffisance rénale de stade 5 en hémodialyse

Critère(s) secondaire(s) :

Temps dans la cible glycémique, temps en hypoglycémie, variabilité glycémique (mesurée par le coefficient de variation)

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion

- Patients > ou= 18 ans
- Diabète de type 2 depuis au moins 3 mois sans modification de traitement
- Insuffisance rénale de stade 5 et hémodialysés depuis au moins 3 mois
- Hba1c laboratoire disponible datant de moins de 3 semaines au moment de l'inclusion

5.2 Critères de non inclusion

- Refus de participer à l'étude
- Antécédent d'allergie cutanée au capteur Freestyle Libre/Freestyle Libre Pro / Enlite
- Sepsis / anémie aigue

- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée (mineurs, femmes enceintes ou qui allaitent, personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, majeurs sous protection juridique)

5.3 Modalités de recrutement et faisabilité

Les patients seront inclus lors d'une consultation, avant, pendant ou après une séance d'hémodialyse, après informations sur l'étude délivrées par un investigateur et recueil de leur non-opposition.

Le recueil des données cliniques est celui fait habituellement en routine (type de diabète et ancienneté si disponible, poids, taille, comorbidités cardio-vasculaires, consommation de tabac, traitement pour le diabète, traitement EPO) ainsi que le bilan biologique habituel (GAJ, Hba1c, NFS, bilan lipidique, bilan hépatique, albumine, pré-albumine, réticulocytes).

6 Organisation générale

6.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion : 3 mois

Durée de la participation pour chaque patient : 14 jours

Durée totale de l'étude : 5 mois

Début des inclusions : dès avis favorable du CPP

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer sans délai le CPP de la date effective de démarrage de l'étude (date effective de démarrage = date d'inclusion du premier patient).

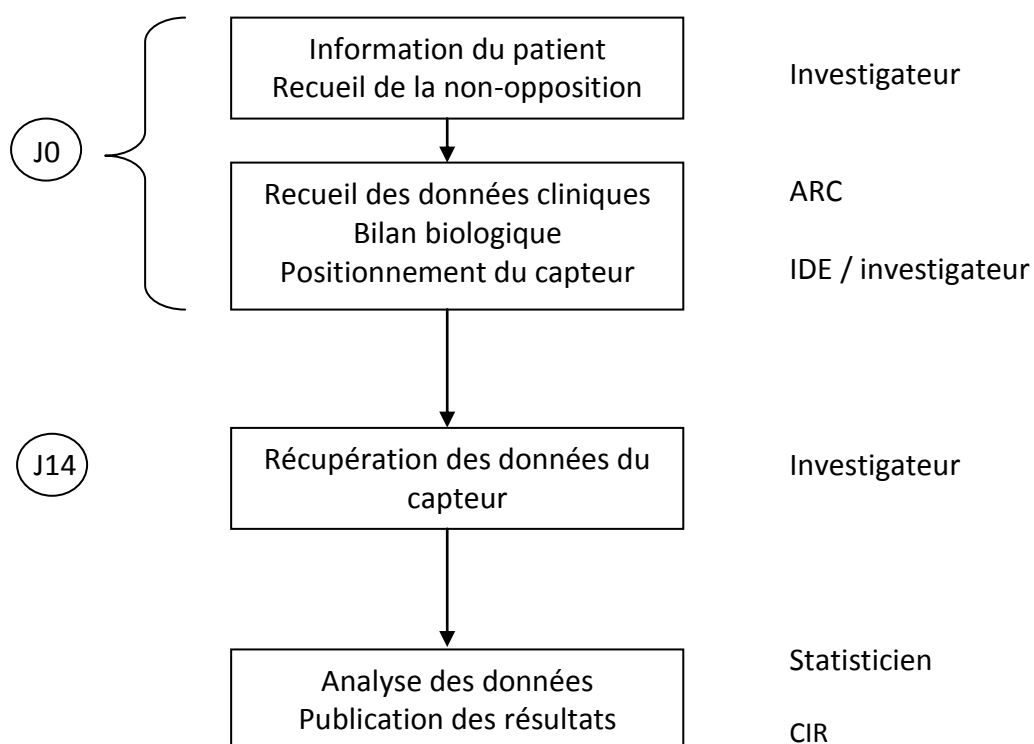
La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur au CPP dans un délai de 90 jours.

6.2 Schéma général et tableau récapitulatif

Information - Recueil de la non-opposition - Inclusion – Recueil des données cliniques – Bilan biologique – Positionnement du capteur

Récupération des données du capteur à J14

Analyse des données : profils glycémiques, Hba1c estimée, temps en hypoglycémie, temps dans la cible glycémique, temps en hyperglycémie



6.3 Règles d'arrêt temporaire ou définitif

- *Arrêt de participation d'une personne à la recherche :*

Les sujets pourront demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à se justifier, et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

- *Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :*

Le Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc se réserve le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours au CPP.

7 EVALUATION DE LA SECURITE

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit.

Un incident est défini comme tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation de l'étiquetage ou de la notice d'instructions susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur. Sont aussi considérées comme incident toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif pour les raisons visées au point précédemment et ayant entraîné le rappel systématique du marché par le fabricant des dispositifs appartenant au même type.

D'après l'article L1123-10, les dispositions relatives aux vigilances de chaque produit ou pratique faisant l'objet de la recherche sont applicables.

L'investigateur devra déclarer au correspondant local de matériovigilance/réactovigilance auquel il est rattaché, tout incident et risque d'incident.

D'après l'article L1413-14, tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé.

8 ASPECTS STATISTIQUES

8.1 Nombre de sujets nécessaires

Pour calculer la taille de l'échantillon observé dans cette étude pilote, nous avons émis une hypothèse de différence entre l'hémoglobine glyquée mesurée dans le sang et l'hémoglobine glyquée théorique rendue par le capteur, chez les patients avec une insuffisance rénale de stade 5, dialysés, et présentant un diabète de type 2 au centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc (population cible).

Hémoglobine glyquée mesurée dans la population cible : 7,5%

Hémoglobine glyquée théorique rendue par le capteur dans la population cible : 9%

Pour un écart-type de 2%, un risque alpha de première espèce égal à 0,05 ainsi qu'une puissance de 0,9 sur un test bilatéral, le nombre de sujets nécessaire est de 38, les patients étant leur propre témoin.

Nous prévoyons donc d'inclure 40 patients, notamment pour pallier aux éventuels problèmes techniques de lecture du capteur freestyle.

8.2 Description des méthodes statistiques

Critère principal :

Différence entre l'Hba1c estimée par le capteur et la valeur laboratoire de l'Hba1c dans la population étudiée

En cas de distribution normale : test t de Student

En cas de distribution non normale : test non paramétrique de Wilcoxon

Critères secondaires :

En cas de distribution normale : test t de Student

En cas de distribution non normale : test non paramétrique de Wilcoxon

8.3 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

8.4 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Statisticien de l'hôpital St Joseph St Luc – Logiciel R

9 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

9.1 Accès aux données

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ;

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

9.2 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

- Dossier médical, serveur biologie, serveur d'imagerie (pacs).

9.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions

nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

L'anonymat sera respecté sur tous les documents nécessaires à la recherche par effacement des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données de l'étude seront conservées dans le centre investigateur dans un fichier informatique totalement anonyme, respectant la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

10 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

11 CONSIDERATIONS ETHIQUES

11.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information, le cahier de recueil de données de l'étude et le cas échéant les questionnaires seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes Sud-Est III.

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise à l'ANSM.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP.

11.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

11.3 Information du patient

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information remis au patient, la non opposition du patient sera recueillie par l'investigateur avant le début de la recherche et sera notifiée dans le dossier source du patient.

11.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

12 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

12.1 Cahier d'observation

Aucun cahier d'observation ne sera nécessaire car les données relatives au patient et nécessaires à son suivi en dehors de l'étude, seront colligées dans son dossier médical : poids, taille, antécédents médicaux, historique du diabète et de l'insuffisance rénale, traitements concomitants, résultats biologiques.

Les profils glycémiques anonymisés seront directement exportés depuis les lecteurs FSL .

12.2 Gestion des données

La saisie des données se fera par l'attaché.e de recherche clinique de l'hôpital Saint Joseph Saint Luc.

12.3 CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Le Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette «Méthodologie de Référence ».

12.4 Archivage

Les documents suivants seront conservés par le(s) centres investigateurs jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique puis archivés pour une durée de 25 ans.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information
- Données individuelles
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le promoteur conserve la totalité des documents de l'étude :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information (trames)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Le promoteur conservera l'ensemble des données de l'étude pendant 25 ans.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

13 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315). L'étude sera enregistrée sur un registre des essais cliniques en libre accès (clinicaltrials.gov) avant l'inclusion du 1^{er} patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Massimo Gai, Ilenia Merlo, Sergio Dellepiane, et al. Glycemic Pattern in Diabetic Patients on Hemodialysis: Continuous Glucose Monitoring (CGM) Analysis. *Blood Purif.* 2014;38(1):68-73.
2. Marco Mirani, Cesare Berra, Silvia Finazzi, et al. Inter-day Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients on Hemodialysis. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Oct;12(10):749-53
3. Hye Seung Jung, Hong Il Kim, et al. Analysis of Hemodialysis-Associated Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Using a Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Oct;12(10):801-7
4. Jean-Pierre Riveline, Julie Teynie, Simohamed Belmouaz, et al. Glycaemic Control in Type 2 Diabetic Patients on Chronic Haemodialysis: Use of a Continuous Glucose Monitoring System. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2866-71
5. Sara Kazempour-Ardebili, Varunika L Lecamwasam, et al. Assessing Glycemic Control in Maintenance Hemodialysis Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1137-42
6. Maria Divani, Panagiotis I Georgianos, et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol.* 2018;47(1):21-29
7. Akinori Hayashi, Koji Takano, Tsuguto Masaki, et al. Distinct Biomarker Roles for HbA_{1c} and Glycated Albumin in Patients With Type 2 Diabetes on Hemodialysis. *J Diabetes Complications.* Nov-Dec 2016;30(8):1494-1499
8. Joubert M, Fourmy C, Henri P, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: The DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.026

14 LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Financement

Coût d'un capteur : 60 euros

Coût pour 40 patients et 10% d'enregistrements inutilisables à renouveler : **2640 euros**

Temps Attaché de recherche clinique :

Mise en place de l'étude : 4 jours

Recueil des données : 6 jours

Coût : **2300 euros**

Analyse des données (E Villar et L Marchand) - Frais statisticien - Frais de relecture de l'anglais - Frais de soumission: **2000 euros**

Coût total : 6940 euros

Annexe 2 : Photographies du dispositif (capteur, applicateur, et lecteur FreeStyle Libre Pro)

