

Etude CKD AGE

Protocole interventionnel impliquant la personne humaine

Version 2 du 10.05.2021

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

Investigateur principal: **Dr Gabrielle Laetitia NORMAND**

Co-Investigateurs : **Dr Emmanuel VILLAR**
Dr Amélie BELLOI
Dr Cécile CHAUVET
Dr Mathilde LUCE

Code promoteur :
Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : NCT04641650
Avis favorable du CPP Sud-Est III le : 26/05/2021
N°ID-RCB : 2021-A00690-41

RESUME

TITRE	Evaluation de l'effet d'une restriction en AGE alimentaires sur la progression de la maladie rénale chronique (MRC)
PROMOTEUR	Centre Hospitalier Saint-Joseph Saint-Luc 20, Quai Claude Bernard 69365 LYON Cedex 07
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Gabrielle Laetitia NORMAND Service de Néphrologie, Center Hospitalier St Joseph St Luc, Lyon
VERSION DU PROTOCOLE	V2 du 10/05/2021
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>L'hyperfiltration glomérulaire persistante est une caractéristique de la phase initiale des maladies rénales et constitue un facteur de progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Dans ce contexte, le bénéfice de régimes pauvres en protéines (inférieurs à 0.8g/kg/jr) a été démontré pour ralentir la progression de l'IRC sans explication physiopathologique claire.</p> <p>Certains travaux suggèrent que les effets des protéines sur l'hémodynamique rénale sont liés, avant tout, à la quantité d'AGE (Advanced Glycation End Products ou Produits avancés de la glycation) ingérée.</p> <p>Les AGE proviennent d'une réaction de glycation, réaction non enzymatique d'ajout d'un sucre sur un peptide protéique, rendant les cellules plus susceptibles au vieillissement, via la génération de ROS (Reactive Oxygen Species) et l'activation des voies de l'inflammation. Les AGE proviennent majoritairement directement de l'alimentation via des modes de préparation néfastes (cuisson à très haute température dans de l'huile et peu d'eau), chez le sujet sain et l'insuffisant rénal. Une charge orale en AGE s'accompagne ainsi d'une élévation significative des concentrations plasmatiques en AGE à 90 minutes. Réciproquement, une réduction de l'apport alimentaire en AGE permet une réduction significative des concentrations plasmatiques d'AGE et améliore les paramètres inflammatoires chez des sujets insuffisants rénaux diabétiques.</p> <p>Au niveau rénal, il a été démontré que des souris âgées, soumises à une diététique riche en AGE, développaient une IRC associée à des lésions histologiques glomérulaires et tubulaires. Chez l'homme, la quantité d'AGE ingérée participe aux variations inter-individuelles dans la progression de l'IRC.</p> <p>Enfin, nous avons récemment montré, chez l'humain, qu'une charge protéique orale riche en AGE était responsable d'une mobilisation plus importante de la réserve fonctionnelle rénale (augmentation du débit sanguin rénal et du métabolisme oxydatif rénal) par rapport à une charge pauvre en AGE. Ce résultat est en faveur d'un rôle déterminant du contenu en AGE et donc de la qualité des protéines au-delà de leur quantité dans le bénéfice observé des régimes pauvres en protéines.</p> <p>Notre hypothèse est qu'une réduction de l'apport alimentaire en AGE au-delà d'un régime pauvre en protéine pourrait avoir un intérêt supplémentaire pour prévenir la progression de l'IRC.</p>
OBJECTIFS	Démontrer un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale (évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par le CKD épi) et de la protéinurie (en g/24h sur urines de 24h) à J0 puis M3, M6, M12, M18 et M24 dans le groupe soumis à un régime pauvre en AGE vs riche en AGE (régime « habituel »), à apport protéique égal.

METHODOLOGIE	<p>Etude prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert.</p> <p>Sujets atteints d'une maladie rénale chronique de stade III A et B (DFG estimé ≥ 30 et < 60 mL/min/1.73m²)</p> <p>Durée : 24 mois.</p> <p>Régime normo protidique (apports protidiques à 0.8g/kg/jour) pauvre en AGE (< 1 kU AGE / jour) via la consommation de protéines crues ou peu cuites versus régime normoprotidique riche en AGE (> 1 kU AGE / jour, correspondant à un régime « habituel »).</p> <p>DFG estimé par la formule CKD EPI et protéinurie (en g/24h sur urines de 24h) à J0 puis M3, M6, M12, M18 et M24.</p> <p>Dosage CML et MG (principaux AGE circulants) à J0, M12 et M24.</p> <p>Dosage des marqueurs nutritionnels pour s'assurer de l'absence de masse musculaire : Albuminémie, pré albumine, créatininurie.</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Principal : DFG estimé par le CKD EPI à M24</p> <p>Secondaires : Protéinurie à M24</p> <p>Albuminémie, pré albumine, créatininurie</p>
POPULATION CIBLE	<p>Patients présentant une insuffisance rénale chronique stade IIIA-B (DFG estimé par le CKD EPI ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min)</p>
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients porteurs d'une IRC de stade IIIA-B (DFG estimé par le CKD- Epi ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min)</p> <p>Patients ayant signé le consentement éclairé</p> <p>Patients ≥ 18 ans et < 75 ans</p>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Patients majeurs protégés par la loi</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>Patients de type non caucasiens en dehors des patients afro-américains pour lesquels le facteur correctif est fourni, patients âgés de plus de 75 ans, patients dont l'IMC est inférieur à 18,5 ou supérieur à 30, ou dont la masse musculaire est très éloignée de la valeur moyenne (élevée ou faible), patients dénutris dont la perte de poids est ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ; patients strictement végétariens</p> <p>Patients réalisant déjà un régime pauvre en AGE (< 1 kU AGE / jour) après entretien diététique</p> <p>Insuffisance rénale aigue</p> <p>Patients participant à une autre recherche</p>
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	<p>Décès, retrait du consentement</p>
NOMBRE DE SUJETS	<p>33 dans chaque bras (66 en tout)</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>24 mois</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	<p>Centre Hospitalier St Joseph St Luc</p>
RETOMBES ATTENDUES	<p>Démontrer l'intérêt d'une restriction en AGE (protéines modifiées) sur le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique de stade IIIA-B</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

Alb	Albumine
AGE	Advanced Glycation End Products = Produits avancés de la glycation
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
CERES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
eDFG	DFG estimé
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
IRC	Insuffisance rénale chronique
MR	Méthodologie de Référence
Pré Alb	Pré albumine
TEC	Technicien d'Etude Clinique

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS GENERALES.....	7
1.1.	Titre	7
1.2.	Identifiants du projet et historique des mises à jour	7
1.3.	Promoteur	7
1.4.	Investigateurs.....	7
1.4.1.	<i>Investigateur principal *</i>	7
1.4.2.	<i>Investigateurs associés</i>	7
1.5.	Scientifiques associés.....	Erreur ! Signet non défini.
1.6.	Méthodologiste - Biostatisticien	Erreur ! Signet non défini.
1.7.	Comités scientifique ou autre	Erreur ! Signet non défini.
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	8
2.1	Etat actuel des connaissances - Rationnel	8
2.2	Hypothèse de la recherche	8
2.3	Justification des choix méthodologiques	Erreur ! Signet non défini.
2.4	Population cible.....	9
2.5	Retombées attendues	9
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	10
3.1	Objectif principal	10
3.2	Objectif secondaire	10
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	Erreur ! Signet non défini.
4.1	Type d'étude	10
4.2	Critères de jugement.....	10
4.2.1	<i>Critère de jugement principal</i>	Erreur ! Signet non défini.
4.2.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	Erreur ! Signet non défini.
5	CRITERES D'ELIGIBILITE	11
5.1	Critères d'inclusion.....	11
5.2	Critères de non inclusion.....	11
5.3	Modalités de recrutement et faisabilité	11
6	Organisation générale.....	11
6.1	Calendrier de l'étude.....	11
6.2	Schéma général et tableau récapitulatif	11
6.3	Règles d'arrêt temporaire ou définitif	12
7	EVALUATION DE LA SECURITE.....	13
8	ASPECTS STATISTIQUES.....	14
8.1	Nombre de sujets nécessaires	14
8.2	Description des méthodes statistiques.....	14
8.3	Méthode de prise en compte des données manquantes	Erreur ! Signet non défini.
8.4	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse	14
8.5	Responsable des analyses et logiciel utilisé	14
9	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.....	15
9.1	Accès aux données	15
9.2	Documents sources	15
9.3	Confidentialité des données	15
10	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	15
11	CONSIDERATIONS ETHIQUES	16
11.1	Autorités compétentes	16
11.2	Modifications substantielles	16
11.3	Information du patient.....	16

11.4	Déclaration de conformité	16
12	GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES	17
12.1	Cahier d'observation	17
12.2	Gestion des données	17
12.3	CNIL	17
12.4	Archivage.....	17
13	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	18
14	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	19
15	LISTE DES ANNEXES.....	20

1 INFORMATIONS GENERALES

1.1. Titre

Evaluation de l'effet d'une restriction en AGE alimentaires sur la progression de l'IRC.

1.2. Identifiants du projet et historique des mises à jour

Code promoteur : **CKD AGE**

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

Avis favorable du CPP Sud-Est III le : 26/05/2021

Autorisation de la CNIL le : 03/03/2021

N° ID-RCB : **2021-A00690-41**

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
1	06/04/2021	Rédaction initiale
2	10/05/2021	Modifications suite aux demandes du CPP

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 Gabrielle Laetitia NORMAND

1.4.2. Investigateurs associés

Dr Emmanuel VILLAR

Dr Amélie BELLOI

Dr Cécile CHAUVET

Dr Mathilde LUCE

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

L'hyperfiltration glomérulaire persistante est une caractéristique de la phase initiale des maladies rénales chroniques (1, 2, 3), ce qui a notamment été observé aux premiers stades de la néphropathie diabétique et constitue un facteur de progression de l'insuffisance rénale (5). Dans ce contexte, le bénéfice de régimes pauvres en protéines (inférieurs à 0.8g/kg/jr) a largement été démontré (4, 5) sans explication physiopathologique claire. Parmi les explications proposées, il a été démontré par Laville et coll en 1989 qu'une charge orale en protéines (viande rouge cuite) s'accompagnait d'une élévation significative de +26% de la filtration glomérulaire mesurée par clairance de l'inuline chez des sujets sains 90 minutes après leur ingestion (6). L'hyperfiltration glomérulaire induite par une charge protéique permet ainsi de mesurer la réserve fonctionnelle rénale. Elle se définit par la capacité du rein, après une charge protéique, à augmenter le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire par modulation de l'hémodynamique intra-rénale.

Les mécanismes précis des modifications hémodynamiques et fonctionnelles observées lors de la mobilisation de la réserve fonctionnelle rénale restent controversés. Des travaux d'Uribarri et coll suggèrent que les effets d'une charge protéique sur l'hémodynamique rénale sont liés, avant tout, à la quantité d'AGE (Advanced Glycation End Products ou Produits avancés de la glycation) ingérée (7). En effet, les conditions expérimentales dans lesquelles a été étudiée la réserve fonctionnelle rénale (perfusions de protéines ou d'acides aminés, charge alimentaire en viande rouge), étaient en fait responsables d'une charge en AGE (8).

Les AGE proviennent d'une réaction de glycation, réaction non enzymatique d'ajout d'un sucre sur un peptide ou un acide nucléique, rendant les cellules plus susceptibles au vieillissement, via la génération de ROS (Reactive Oxygen Species) et l'activation des voies de l'inflammation (9). Le MethylGlyoxal (MG) et la Carboxymethyl- Lysine (CML), principaux AGE circulants et tissulaires, sont majoritairement éliminés par le rein et s'accumulent avec l'âge (10). Alors qu'il était admis que les AGE étaient majoritairement formés de manière endogène, il a été démontré qu'ils proviennent directement de l'alimentation via des modes de préparation néfastes (cuisson à très haute température dans de l'huile et peu d'eau), chez le sujet sain et l'insuffisant rénal (8, 11), et qu'une charge orale en AGE s'accompagne d'une élévation significative des concentrations circulantes en CML à 90 minutes (12). Réciproquement, une réduction de l'apport alimentaire inflammatoires chez des sujets insuffisants rénaux diabétiques (13).

Au niveau rénal, il a été démontré que des souris âgées, soumises à une diététique riche en AGE, développaient une insuffisance rénale chronique associée à des lésions histologiques glomérulaires et tubulaires (14) alors que chez l'homme, la quantité d'AGE ingérée, participe aux variations inter- individuelles dans la progression de l'insuffisance rénale (15).

Enfin, nous avons récemment démontré dans une étude pilote chez l'humain qu'une charge protéique orale, riche en AGE, était responsable d'une mobilisation plus importante de la réserve fonctionnelle rénale (augmentation du débit sanguin rénal et du métabolisme oxydatif rénal) qu'une charge iso protéique pauvre en AGE (16). Ce résultat est en faveur d'un rôle déterminant du contenu en AGE et donc de la qualité des protéines au-delà de leur quantité dans le bénéfice observé des régimes pauvres en protéines.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude évaluant l'impact d'une réduction de l'apport alimentaire en AGE au-delà d'une restriction modérée en protéine sur la fonction rénale à 24 mois.

Notre hypothèse est qu'une alimentation hypoprotidique, pauvre en AGE est plus intéressante qu'une alimentation hypoprotidique mais riche en AGE en terme de néphroprotection obtenue grâce à une réduction de la mobilisation répétée de la réserve fonctionnelle rénale par les AGE. La réduction de l'apport alimentaire en AGE au-delà d'une restriction protéique pure pourrait avoir un intérêt supplémentaire pour prévenir la progression de l'insuffisance rénale chronique.

2.2 Hypothèse de la recherche

Une restriction du contenu alimentaire en AGE, via des modes de cuisson plus respectueux de la structure protéique, permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, par rapport à un régime à contenu protéique égal mais dont le contenu en AGE est plus important.

2.3 Population cible

Patients majeurs, atteints d'une insuffisance rénale chronique de stade IIIA- B.

2.4 Retombées attendues

Démontrer l'intérêt d'une restriction en protéines modifiées sur le ralentissement du déclin de DFG.

L'intérêt d'une restriction en protéines est reconnu pour la protection de la fonction rénale mais les études antérieures ne contrôlaient pas la qualité de la protéine (modifiée = AGE versus non modifiée = non AGE) qui semble déterminante dans le bénéfice obtenu sur la néphroprotection.

Il s'agit d'une étude d'intervention diététique simple mais dont l'impact positif en terme de qualité de vie pour les patients insuffisants rénaux pourrait être fort en raison d'un bénéfice attendu sur le ralentissement du déclin de fonction rénale.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

Démontrer un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale (DFG estimé par le CKD épi) à M24 dans le groupe soumis à un régime pauvre en AGE vs riche en AGE (régime « habituel » en France et dans les pays développés), à apport protéique égal chez des patients par ailleurs traités selon les dernières recommandations françaises et internationales de prise en charge de l'IRC (17, 18).

3.2 Objectifs secondaires

>Démontrer un ralentissement de l'aggravation de la protéinurie (en g/24h sur urines de 24h) à M24 dans le groupe soumis à un régime pauvre en AGE vs riche en AGE (régime « habituel » en France et dans les pays développés), à apport protéique égal.

>Démontrer une réduction des taux de CML et MG circulants dans le groupe de patients soumis au régime pauvres en AGE.

>Démontrer l'absence de dénutrition et donc de risque nutritionnel chez les patients soumis au régime pauvre en AGE grâce à la surveillance de l'albumine, de la pré albumine, et de la créatininurie.

>Evaluer la pénibilité d'un régime pauvre en AGE à l'aide d'un questionnaire sur l'acceptabilité de ce régime à la sortie de l'étude.

3.3 Type d'étude

Etude prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert.

3.4 Description de l'intervention

Les patients seront randomisés puis soumis à un régime normo protidique (apports protidiques à 0.8g/kg/jour) pauvre en AGE (< 1 kU AGE / jour) via la consommation de protéines crues ou peu cuites versus un régime normoprotidique riche en AGE (> 1 kU AGE / jour, correspondant à un régime « habituel » en France et dans les pays développés).

L'explication sur les modalités du régime sera incluse dans une prise en charge diététique renforcée, basée sur les données de J .Uribarri (8) qui a colligé le contenu en AGE de milliers d'aliments notamment en fonction de la durée de cuisson. De manière plus générale, il s'agit de cuire moins longtemps et à moins haute température les protéines, notamment animales. Au cours des consultations diététiques initiale puis de suivi, il est expliqué au patient inclus dans le groupe « pauvre en AGE », de n'utiliser que la cuisson « vapeur », pochée ou de faire bouillir les aliments dans un grand volume d'eau.

Dans le groupe « riche en AGE », les cuissons à utiliser sont la friture, la cuisson-grill au four et la grillade.

Des instructions écrites et des menu- types seront donnés au patient en fonction du bras de randomisation.

Les patients seront revus lors de chaque visite par la diététicienne pour s'assurer de leur adhésion au régime et répondre aux éventuelles questions.

Nous avons prévu le contrôle de notre intervention par la mesure sanguine des AGE circulants (AGE-CML et AGE-MG).

3.5 Critères de jugement

Principal : DFG estimé par le CKD- épi à M24

Secondaires : Protéinurie à M24

Albuminémie, pré albumine, créatininurie

4 CRITERES D'ELIGIBILITE

4.1 Critères d'inclusion

Patients porteurs d'une IRC de stade IIIA-B (DFG estimé par le CKD- Epi \geq ou égale à 30 mL/min et $<$ à 60 mL/min)

Patients ayant signé le consentement éclairé

Patients \geq 18 ans et $<$ 75 ans

4.2 Critères de non inclusion

Patients majeurs protégés par la loi

Femmes enceintes

Patients de type non caucasiens en dehors des patients afro-américains pour lesquels le facteur correctif est fourni, patients âgés de plus de 75 ans, patients dont l'IMC est inférieur à 18,5 ou supérieur à 30, ou dont la masse musculaire est très éloignée de la valeur moyenne (élevée ou faible), patients dénutris dont la perte de poids est \geq 5 % en 1 mois ou \geq 10 % en 6 mois ou \geq 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ; patients strictement végétariens

Patients réalisant déjà un régime pauvre en AGE ($<$ 1 kU AGE / jour) après entretien diététique

Insuffisance rénale aigue

Patients participant à une autre recherche

4.3 Modalités de recrutement et faisabilité

Patient recruté au sein de la consultation et/ou de l'hospitalisation du service de Néphrologie.

5 Organisation générale

5.1 Calendrier de l'étude

5.2 Schéma général et tableau récapitulatif

	J0	M3	M6	M12	M18	M24
Recueil du consentement éclairé	x					
Vérification des critères d'inclusion et de l'absence des critères de non inclusion	x					
Examen clinique : poids et mesure de pression artérielle	x	x	x	x	x	x
Créatinine et DFG (mL/min/1.73m ²), CKD-Epi	x	x	x	x	x	x
Protéinurie (g/24h)	x	x	x	x	x	x
AGE-CML et MG	x			x		x
Marqueurs nutritionnels (Alb, pré alb, créatininurie)	x	x	x	x	x	x
Entretien avec diététicienne	x	x	x	x	x	x
Questionnaire acceptabilité du régime						x

Les patients seront également contactés par téléphone 1 fois par semaine durant le 1^{er} mois puis tous les 15 jours pendant 3 mois pour s'assurer de l'adhésion au protocole.

5.3 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.

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.

6 ASPECTS STATISTIQUES

Les données seront transmises pour analyse via le portail sécurisé de l'Agence de la BioMédecine après pseudonymisation.

6.1 Nombre de sujets nécessaires

Nombre de patients nécessaires : 33 dans chaque bras (66 en tout)

Les données de l'étude observationnelle de Damjanovska permettent de calculer le nombre de sujets à inclure (17).

Groupe pauvre en AGE : - 3 ml/min/1.73m²/2 ans.

Groupe standard : - 6 ml/min/1.73m²/2 ans.

Ecart-type : 3 ml/min/1.73m²/2 ans.

Risque α : 0,01 (comparaison multiple, contrôle de l'inflation du risque α , Bonferroni/Dunn Sidak)

Puissance : 0,9.

Nombre de sujets par groupe : 30, +10% (risque de perdus de vue)

6.2 Description des méthodes statistiques

Critère principal :

Comparaison de deux données quantitatives : test t de Student

Critères secondaires :

Le cas échéant :

Données quantitatives : test t de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon

Données qualitatives : test de Chi 2 ou test non paramétrique des rangs

6.3 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.

6.4 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Dr Cécile COUCHOUD, Agence de la Biomédecine.

DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

6.5 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).

6.6 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).

6.7 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 pseudonymisées.

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 pseudonymisé, 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).

7 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.

8 CONSIDERATIONS ETHIQUES

8.1 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 *XX* ([Préciser le numéro du CPP désigné après avis](#)).

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.

8.2 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.

8.3 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.

8.4 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.

9 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

9.1 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 de l'insuffisance rénale, traitements concomitants, résultats biologiques.

9.2 Gestion des données

La saisie des données et la gestion des données de l'étude seront réalisées par l'équipe des attachés de recherche clinique de l'hôpital St Joseph St Luc.

9.3 CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) 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 ».

9.4 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.

10 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.

11 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982. 307:652—659.
- 2-Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med.* 1983 Dec;75(6):943-50.
- 3- Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A. The functional renal reserve. *Nephrologie.* 1991; 12(2):55-61.
- 4- Brouhard BH, LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med.* 1990 Oct;89(4):427-31.
- 5- Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013 May 28; 3(5).
- 6- Laville M, Hadj-Aissa A, Pozet N, Le Bras JH, Labeeuw M, Zech P. Restrictions on use of creatinine clearance for measurement of renal functional reserve. *Nephron.* 1989;51(2):233-6.
- 7- Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1293-9.
- 8- Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc.* 2010 Jun; 110(6):911-16.
- 9- Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation end products (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Sep 25;109(39):15888-93.
- 10- Uribarri J, Cai W, Peppas M et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2007; 62 : 427-433.
- 11- Koschinsky et al, Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6474-6479.
- 12- Uribarri J, Stirban A, Sander D, Cai W, Negrean M, Buenting CE, Koschinsky T, Vlassara H. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2579-82.
- 13- Uribarri J et coll, Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end production in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 728-731.
- 14- Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Wallenstein S, Striker GE, Vlassara H. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet: association with increased AGER1 expression. *Am J Pathol.* 2007 Jun;170(6):1893-902.
- 15- Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/ inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *Kidney Int Suppl.* 2009 Dec; (114):S3-11
- 16- **Normand G**, Lemoine S, Villien M, Le Bars D, Merida I, Irace Z, Troalen T, Costes N, Juillard L. AGE Content of a Protein Load Is Responsible for Renal Performances: A Pilot Study. *Diabetes Care.* 2018 June
- 17- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf
- 18- https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

