

« Un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres est-il nécessaire lorsqu'un traitement corticoïdes est prescrit ? »

## **CORTISEL**

### **PROTOCOLE DE RECHERCHE EN SOINS COURANTS**

Version N°1.0 du 21/12/2010

Code projet : K 080906 / N° ID RCB : 2010-A01439-30

Investigateur coordonnateur : Pr. Loïc GUILLEVIN  
Pôle de Médecine Interne  
Centre de référence Maladies Rares  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg St Jacques  
75 014 PARIS  
Tél. : 01 58 41 13 21 / Fax : 01 58 41 14 60  
Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Responsable scientifique : Dr Jessie AOUIZERATE  
Service de Néphrologie et Transplantation du Pr  
Lang  
Hôpital Henri Mondor  
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
94 010 CRETEIL

Gestionnaire : Département de la Recherche Clinique et  
du Développement  
DIRC Ile de France  
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS  
1, avenue Claude Vellefaux  
Réfèrent projet : Myriem CARRIER  
Assistante : Julie TEQUI-LEBRAS  
Fax : 01 44 84 17 99

Unité de Recherche Clinique

URC Paris-Centre  
GH Cochin - Hôpital Tarnier  
89, rue d'Assas, 75 006 PARIS  
Réfèrent projet : Séverine POIGNANT  
Tél. : 01 58 41 12 11 - Fax : 01 58 41 11 83  
Email : severine.poignant@cch.aphp.fr

Méthodologie et biostatistiques :

Dr Corneliu HENEGAR  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière  
Département de Nutrition et d'Endocrinologie  
Service du Professeur Basdevant  
47-83, Boulevard de l'hôpital  
75 651 Paris

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche en soins courants

Code de la Recherche : K 080906

Titre : « Un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres est-il nécessaire lorsqu'un traitement corticoïdes est prescrit ? » (CORTISEL)

Version n°1.0 du 21/12/2010

La recherche sera conduite conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Pr. Loïc Guillevin  
Pôle de Médecine Interne  
Hôpital Cochin  
75 014 Paris

**G.H. COCHIN ST VINCENT DE PAUL**  
27, rue du Faubourg St Jacques 75014 PARIS Cedex 14  
Pôle de Médecine Interne  
Professeur / 01 58 41 13 20  
Secrétaire / 01 58 41 13 21  
Email : [loic.guillevin@aphp.fr](mailto:loic.guillevin@aphp.fr)  
FINISS 750100188

Date : 4 / 1 / 11

Signature :

Le responsable scientifique :

Dr Jessie Aouizerate  
Service de Néphrologie et Transplantation  
Hôpital Henri Mondor  
94 010 CRETEIL

Date : 27 / 4 / 2011

Signature :

**Docteur Jessie AOUIZERATE**

Hôpital Henri MONDOR  
Néphrologie, Transplantation  
94010 CRETEIL

Tél. : 01 49 81 24 57 - Fax : 01 49 81 24 52

Date : - 6 / JAN. 2011

Signature :

Le gestionnaire :

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Département de la Recherche Clinique et du  
Développement  
Hôpital Saint Louis  
75010 PARIS

La recherche a reçu un avis favorable du CPP Ile de France III en date du 25 janvier 2011

# **TABLE DES MATIÈRES**

<b>RÉSUMÉ SYNOPTIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>RATIONNEL DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>10</b>
<b>CONCEPTION ET DEROULEMENT.....</b>	<b>10</b>
3.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	10
3.2. TIRAGE AU SORT ET METHODES DE MISE EN INSU.....	11
3.3. CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET SECONDAIRES .....	12
3.3.1 CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX : .....	12
3.4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	13
3.5. TABLEAU RECAPITULATIF AVEC LA CHRONOLOGIE ET LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE LA RECHERCHE .....	18
3.6. REGLES D'ARRET DEFINITIVE OU TEMPORAIRE .....	19
1.6.1. <i>de la participation d'une personne à la recherche.....</i>	<i>19</i>
1.6.2. <i>d'une partie ou de la totalité de la recherche.....</i>	<i>20</i>
1.6.3. <i>modalités et calendrier de recueil pour ces données .....</i>	<i>20</i>
1.6.4. <i>Modalités de suivi de ces personnes.....</i>	<i>20</i>
<b>SELECTION DES PERSONNES.....</b>	<b>21</b>
<b>MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES.....</b>	<b>22</b>
<b>GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES .....</b>	<b>23</b>
6.1. DEFINITIONS .....	23
6.2. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT DE L'ETUDE .....	23
6.4. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS : LES MODALITES DE GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES .....	24
<b>GESTION DES DONNEES .....</b>	<b>25</b>
7.1 CAHIERS D'OBSERVATION .....	25
7.2. IDENTIFICATION DES DONNEES QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE	27
7.3. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	27
7.4. CONTROLE DE QUALITE ET ASSURANCE QUALITE.....	27
7.5. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES.....	27
<b>ASPECTS STATISTIQUES .....</b>	<b>28</b>
8.1. JUSTIFICATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON.....	28
8.2. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES .....	29
<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....</b>	<b>30</b>
9.1. EVALUATION ETHIQUE DES MODALITES PARTICULIERES DE SURVEILLANCE PREVUES PAR LE PROTOCOLE .....	30
9.2. OBLIGATIONS LEGALES (ROLE DU GESTIONNAIRE, CPP, CCTIRS, CNIL) .....	30
9.3. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE .....	31
9.4. RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE .....	31
9.5. PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES .....	31
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>33</b>
<b>12. ADDENDUM AU PROTOCOLE : LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS.....</b>	<b>48</b>

## RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre	Un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres est-il nécessaire lorsqu'un traitement corticoïdes est prescrit ? (CORTISEL)
Gestionnaire	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Investigateur Coordonnateur	Pr Loïc Guillevin
Responsable scientifique	Dr Jessie Aouizerate
Population concernée	Personnes majeures, traités par corticoïdes
Nature du soin évalué	Evaluation de la pertinence du régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres (étude à caractère non invasif)
Nombre de centres	Centres de compétence affiliés au centre de Référence Maladies Rares de l'hôpital Cochin
Nombre de patients prévus	170 patients au total, soit 85 par groupe
Objectif principal	Savoir si la prise de corticoïdes au long cours justifie ou non un régime alimentaire spécifique, fondée sur la restriction en sel et sucres
Objectifs secondaires	Déterminer : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la fréquence des effets secondaires de la corticothérapie</li> <li>- le nombre et la sévérité des principaux effets secondaires attribuables à la corticothérapie dans l'ensemble de la cohorte</li> </ul>
Critères d'inclusion	<p>-Patient ayant au moins 18 ans</p> <p>-Tous les patients chez qui une corticothérapie prescrite initialement à une dose supérieure à 20 mg par 24 heures et devant recevoir des corticoïdes durant une période prévisible de 3 mois minimum</p> <p>-La corticothérapie doit être prescrite par voie orale et de façon continue. (Les protocoles de corticoïdes à doses alternées ne sont pas autorisés dans cette étude. De même, les protocoles séquentiels de corticoïdes par voie injectable intramusculaire ou intraveineuse ne feront pas faire l'objet de cette étude.)</p> <p>-Toutes les maladies requérant une corticothérapie, comme étant définie ci-dessus, pourront faire l'objet de l'essai. Il s'agira avant tout de maladies systémiques auto-immunes, d'asthme ou de maladies dermatologiques chroniques justifiant une corticothérapie prolongée par voie orale.</p> <p>-Délai entre la première prise de corticoïdes et la randomisation dans l'étude inférieur à 1 mois</p> <p>-Patient ayant donné sa non-opposition</p> <p>Remarque : Les patients, en fonction de leur pathologie, pourront recevoir, avant la mise sous corticothérapie orale, une ou plusieurs injections de méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 à 3 injections).</p>

<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patient ayant moins de 18 ans ou dont le handicap justifie une tutelle</li> <li>-Patient devant recevoir une corticothérapie inférieure à 20 mg par 24 heures et pour une durée prévisible inférieure à 3 mois.</li> <li>-Toute corticothérapie séquentielle par voie intramusculaire ou intraveineuse, sans corticothérapie per os associée.</li> <li>-Toute corticothérapie qui n'est pas la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone.</li> <li>-Toute corticothérapie prescrite à des doses alternées.</li> <li>-Toute corticothérapie prescrite par voie injectable intramusculaire ou intraveineuse.</li> <li>-Patient ayant reçu une corticothérapie supérieure à une dose de 20 mg/jour dans les 3 dernières années</li> <li>-Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication aux corticoïdes</li> <li>-L'existence d'un diabète préalable à la mise sous corticoïdes. Dans la mesure où ou le diabète préexistant requiert des mesures thérapeutiques spécifiques incluant la restriction d'apport en sucres, ces patients ne pourront pas être inclus.</li> <li>-Hypertension artérielle non contrôlée (PAS <math>\geq</math> 180mHg ou PAD <math>\geq</math> 110mHg)</li> <li>-Insuffisance cardiaque (classe II, III ou IV de la classification NYHA)</li> <li>-Grossesse, allaitement</li> <li>-Patient n'ayant pas donné sa non-opposition ou n'étant pas en mesure de la donner</li> <li>-Patient non affilié ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale</li> <li>-Patient participant déjà à une recherche interventionnelle ou ayant participé à une autre recherche interventionnelle dans les 4 semaines qui précèdent l'inclusion</li> </ul>
<p>Critères d'évaluation</p>	<p><b>Critères d'évaluation principaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre cumulé des effets secondaires suivants enregistrés durant l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La variation pondérale au cours de l'étude : prise de poids entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'élévation significative de la pression artérielle entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci et le nombre d'hypertenseurs</li> <li>➤ La survenue d'un diabète requérant un traitement, qu'il soit prescrit par voie orale ou injectable et défini par les critères internationaux de glycémie à jeun &gt;7 mmol/l à jeun à 2 reprises ou post prandial &gt;11.1 à 2 reprises</li> <li>➤ L'apparition d'une insuffisance cardiaque</li> </ul> <p>- L'observance et la tolérance du régime qui seront évaluées à la fois par des questionnaires patients, que lors de consultations diététiques régulières avec interrogatoire alimentaire et quantification précise des apports.</p> <p><b>Critères d'évaluation secondaires :</b></p> <p>-La fréquence des divers effets secondaires habituellement observés au cours d'une corticothérapie prolongée, dans chaque bras de l'étude</p> <p>-La glycorégulation (glycémie, insulinémie, QUICKI, HGPO réalisée au début et à la fin de l'étude), créatininémie, ionogramme sanguin et urinaire, triglycérides</p> <p>- Pour un sous-groupe de patients, l'évolution de la composition corporelle évaluée par DEXA, permettant de quantifier la masse grasse totale, sa distribution par dépôts, le rapport masse grasse/masse maigre, ainsi que l'estimation de la dépense énergétique de repos au cours de l'étude.</p>
<p>Méthodologie statistique</p>	<p>L'analyse statistique de l'évolution des principaux paramètres de suivi dans les deux bras de l'étude comportera une étape descriptive (analyse individuelle de chaque paramètre de suivi), ainsi qu'une analyse multicritères qui cherchera à explorer les relations entre les différents paramètres de suivi tout en corrigeant les estimations par rapport aux facteurs confondants potentiels. Le but de l'analyse descriptive sera d'explorer les variations des paramètres de suivi à l'intérieur de chacun des deux bras de l'étude, ainsi qu'entre les deux bras, et d'évaluer leur significativité. La comparaison des distributions des variables descriptives se fera en utilisant des tests statistiques adaptés à leur nature (i.e. un test paramétrique de Student sera utilisé pour comparer les variables quantitatives, alors qu'un test de chi deux permettra d'évaluer les paramètres qualitatifs). Des approches non paramétriques seront utilisées dans les situations qui ne permettront pas d'appliquer leurs équivalents paramétriques (i.e. non normalité des distributions et/ou inégalité des variances). En cas d'interruption de la corticothérapie avant la fin de l'étude, ou en cas de sortie prématurée ou de modification du régime, en raison d'apparition d'effets secondaires nécessitant une prescription diététique spécifique, le point final de l'analyse sera constitué par le moment de l'arrêt de la corticothérapie ou de la sortie de l'étude. Les paramètres démontrant en analyse monovariée une variation significative entre les deux bras de l'étude feront l'objet d'une</p>

	analyse multivariée ayant pour objectif de vérifier, à l'aide de modèles de régression multiple à effets mixtes, la significativité des variations observées en rapport avec les différents facteurs confondants susceptibles de les influencer : âge, statut nutritionnel antérieur (i.e. dénutrition ou obésité lors du démarrage de l'étude), HTA antérieure ou changement de son traitement en cours de l'étude, doses de CS et schéma d'administration, pathologie de base justifiant l'administration des CS, évaluation de l'observance du régime alimentaire prescrit, etc.
Durée de participation d'un patient	1 an de suivi par patient, avec 7 visites de suivi : M0, M1, M2, M3, M6, M9 et M12
Calendrier de l'étude	1 an d'inclusion



## **RATIONNEL DE LA RECHERCHE**

### **1.1 RESUME SYNOPTIQUE**

Dans les habitudes cliniques françaises régissant la prescription des corticoïdes, il est d'usage de prescrire un régime pauvre en sel et pauvre en sucres. Toutefois, cette prescription n'a jamais été démontrée comme étant utile et la plupart des médecins exerçant dans d'autres pays européens n'ont pas vis-à-vis de leurs malades ces exigences diététiques.

L'étude interventionnelle, que nous proposons, a pour but de savoir si la mise sous régime à l'occasion d'une corticothérapie prolongée a un intérêt quelconque et réduit effectivement la fréquence et la sévérité des effets secondaires de la corticothérapie.

Nous proposons donc, tous paramètres étant par ailleurs égaux, de randomiser le régime alimentaire des patients mis sous corticoïdes pour une période prévisible de 3 mois minimum et pour une dose supérieure à 20 mg/jour. Un groupe observera le régime pauvre en sel et pauvre en sucres et l'autre suivra un régime alimentaire normal. L'évaluation sera faite au bout de 1 an, même si le traitement corticoïde est poursuivi au-delà.

### **1.2 JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE**

En France, il est de tradition, lorsqu'un malade est traité par des corticoïdes de façon prolongée, de le soumettre à un régime alimentaire, entre autres, pauvre en sel et pauvre en sucres. Cette prescription diététique est fondée sur l'intérêt qu'aurait le régime alimentaire pour prévenir la survenue des effets secondaires de la corticothérapie et en particulier la survenue d'une hypertension artérielle, d'une obésité, d'un diabète et d'une insuffisance cardiaque.

Toutefois, l'analyse des prescriptions de corticoïdes au niveau européen et les recommandations qui commencent à être publiées (1), montrent que dans d'autres pays, et notamment chez la plupart de nos voisins (Allemagne, Pays-Bas, Grande Bretagne, Belgique, Italie etc.), aucun régime alimentaire n'est proposé aux patients. Il est, dans ces pays, simplement demandé aux malades prenant une corticothérapie prolongée d'observer un régime alimentaire équilibré et de limiter leur apport calorique. Cette absence de recommandations est fondée sur le fait qu'il n'y a aucune preuve qu'un régime alimentaire strict diminue les effets secondaires de la corticothérapie d'une part et d'autre part, que la

qualité de la vie des patients soumis à un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres altère leur qualité de vie. En outre, aucune étude prospective n'a permis d'établir la fréquence des effets secondaires des corticoïdes en fonction de la dose prescrite et de la durée du traitement. Les seules publications sont rhumatologiques et sont centrées sur les affections rhumatismales chroniques pour lesquelles les doses de corticoïdes sont habituellement faibles et inférieures à 20 mg/jour (1-5).

Il nous paraît donc important, d'étudier prospectivement l'indication d'un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres chez les patients soumis à une corticothérapie, d'enregistrer les effets secondaires observés et d'en mesurer la fréquence, selon qu'il y ait ou pas de régime alimentaire spécifique. Ceci pourrait déboucher sur des recommandations françaises pratiques, utiles aux patients et aux médecins suivant des malades traités par corticoïdes au long cours.

Nous nous proposons donc de mettre en place un protocole randomisé, incluant de nouveaux patients soumis à une corticothérapie prolongée et acceptant de se prêter à cette étude.

## **OBJECTIFS**

### **2. 1. OBJECTIF PRINCIPAL**

Savoir si la prise de corticoïdes au long cours justifie ou non un régime alimentaire spécifique, fondé sur la restriction en sel et en sucres.

### **2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

Dans la mesure où la littérature ne permet pas de connaître la fréquence des effets secondaires de la corticothérapie, cette étude sera l'occasion de déterminer le nombre et la sévérité des principaux effets secondaires attribuables à la corticothérapie dans l'ensemble de la cohorte.

## **CONCEPTION ET DEROULEMENT**

### **3.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE**

Il s'agit d'une étude interventionnelle, en « soins courants », prospective, randomisée, multicentrique. Les patients reçoivent leur corticothérapie dans le cadre du soin courant. La recherche porte sur l'effet de la diététique avec un tirage au sort du régime alimentaire : pauvre en sel et pauvre en sucres ou régime normal. La recherche s'adresse aux patients

chez qui une corticothérapie est prévue pour une durée minimale de trois mois, période de traitement à partir de laquelle il est recommandé, dans les bonnes pratiques cliniques françaises actuelles, de préconiser un régime alimentaire restreint en sucres et en sel.

C'est la corticothérapie, qui détermine l'inclusion dans l'essai, indépendamment de la pathologie qui sous-tend sa prescription.

La dose de corticoïdes pouvant être variable, selon la pathologie en cause, l'essai thérapeutique s'adresse aux patients recevant au moins une dose quotidienne initiale de 20 mg de corticoïdes au minimum. Le schéma de décroissance du traitement n'influence pas l'inclusion dans l'essai, mais sera surveillé et comptabilisé de manière stricte durant toute la durée de l'étude, de même que la quantité de sel et sucre ingérée, par mesure de paramètres de surveillance qui sont détaillés plus loin. L'aide d'une diététicienne sera demandée pour contrôler certains paramètres de surveillance, dans le bras « régime ».

### **3.2. TIRAGE AU SORT ET METHODES DE MISE EN INSU**

Une fois l'indication des corticoïdes posée, après avoir informé le patient des modalités de l'essai et recueilli sa non-opposition, le malade sera randomisé :

- soit dans le bras « régime pauvre en sel et pauvre en sucres » et sera assigné à observer un régime alimentaire supprimant le sel et le sucre. Le régime sera expliqué par le médecin et détaillé lors d'une consultation diététique.
- soit dans le bras « régime alimentaire normal ». Le patient recevra une information orale de la part du médecin lui expliquant qu'il n'y a pas de restriction alimentaire vis-à-vis du sel ou du sucre, mais lui demandant simplement de ne pas augmenter ses apports caloriques et de poursuivre l'alimentation prise habituellement.

La randomisation sera effectuée de façon centralisée, via le cahier d'observation électronique CleanWEB, en fonction d'une liste préalablement établie et validée par le gestionnaire de la recherche.

La randomisation sera stratifiée sur l'âge des patients (+ ou – 65 ans).

L'étude portant sur le régime alimentaire, il n'est bien entendu pas possible de construire un essai en aveugle. Le malade et le médecin traitant seront informés du contenu de l'étude.

### **3.3. CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET SECONDAIRES**

#### **3.3.1 Critères d'évaluation principaux :**

1/ Nombre cumulé des effets secondaires suivants enregistrés durant l'étude :

- La variation pondérale au cours de l'étude : prise de poids entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci
- L'élévation significative de la pression artérielle systolique et/ou diastolique entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci et le nombre de médicaments antihypertenseurs pris
- La survenue d'un diabète requérant un traitement, qu'il soit prescrit par voie orale ou injectable et défini par les critères internationaux de glycémie à jeun  $>7$  mmol/l à jeun à 2 reprises ou post prandial  $>11,1$  à 2 reprises
- L'apparition d'une insuffisance cardiaque

2/ L'observance et la tolérance du régime qui seront évaluées à la fois par des questionnaires patients, que lors de consultations diététiques régulières avec interrogatoire alimentaire et quantification précise des apports.

#### **3.3.2. Critères d'évaluation secondaires :**

1/ La fréquence des divers effets secondaires habituellement observés au cours d'une corticothérapie prolongée, dans chaque bras de l'étude.

2/ La glycorégulation (glycémie, insulinémie, HOMA-S%, HOMA-B%, QUICKI, HGPO réalisée au début et à la fin de l'étude), créatininémie, ionogramme sanguin et urinaire, triglycérides. La sensibilité à l'insuline (HOMA-S%) et l'évaluation de la fonction des cellules bêta pancréatiques (HOMA-B%) seront estimées en utilisant la méthode décrite par Matthews et al (2).

3/ Pour un sous-groupe de patients, l'évolution de la composition corporelle évaluée par absorptiométrie bi-photonique à rayons X (DEXA), permettant de quantifier la masse grasse et la masse maigre totales, leur distribution par dépôts, le rapport masse grasse/masse maigre, ainsi que l'estimation de la dépense énergétique de repos au cours de l'étude.

Le test DEXA est un examen qui est réalisé en pratique courante dans le centre de la Pitié Salpêtrière. C'est pourquoi, cet examen sera proposé seulement à un sous-groupe de patients suivis à l'hôpital Cochin et à la Pitié Salpêtrière à Paris.

Les patients suivis à Cochin seront envoyés dans le centre de la Pitié Salpêtrière pour réaliser cet examen.

Les tests HOMA-S%, HOMA-B%, QUICKI, HGPO qui seront réalisés au début et à la fin de l'étude sont des examens qui sont réalisés en pratique courante dans les centres.

Il n'y a pas d'examens demandés spécifiquement pour la recherche. Tous les examens demandés sont des examens qui sont faits dans le cadre du soin habituel des patients.

### **3.4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

Le suivi des personnes incluses dans l'essai comportera une consultation régulière avec le même investigateur (7 visites sur 12 mois) et sera précédée d'un bilan biologique justifié par la surveillance de la maladie de fond et du traitement éventuellement associé à la corticothérapie.

Le médecin traitant sera informé de l'étude en cours, si le patient le souhaite et du régime alimentaire du patient afin qu'il contribue à son bon déroulement.

Les patients des deux bras recevront des conseils les incitant à avoir une activité physique régulière et auront une prescription systématique de calcium (par voie alimentaire ou médicamenteuse) comprenant au minimum de la vitamine D et, selon les recommandations de l'AMM, un bisphosphonate, ou tout autre adjuvant des traitements calciques.

**Bras « régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres »** : le régime sera expliqué par le médecin et détaillé lors d'une consultation diététique lorsque le malade recevra une plaquette d'information (annexe) résumant les principales recommandations pour suivre un régime pauvre en sel et pauvre en sucres.

Seuls les patients randomisés dans le bras « régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres » auront une consultation couplée avec celle d'un(e) diététicien(e) (suivi diététique de 30 minutes) aux visites M0, M6 et M12, à la fois pour évaluer l'évolution sous régime et pour quantifier l'observance du régime alimentaire, son suivi et la tolérance de ce dernier. Une fiche de recueil alimentaire, ainsi qu'un questionnaire spécifique pour l'estimation des apports

quotidiens en sel seront utilisés de façon complémentaire pour faciliter une évaluation plus précise du suivi du régime.

Dans le bras « régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres », la quantité maximale de sel que les patients ingéreront par jour devra être inférieure ou égale à 6 grammes.

**Bras « régime alimentaire normal »:** les informations seront fournies oralement par le médecin prescripteur des corticoïdes. Elles porteront uniquement sur la limitation des apports caloriques quotidiens. Un suivi diététique régulier (uniquement au moyen d'une fiche de recueil alimentaire et d'un questionnaire d'estimation de la consommation quotidienne de sel) sera également réalisé dans l'unique but de quantifier les apports en sel et les apports caloriques, chez ces patients au cours de l'étude. Cela permettra de tester l'existence d'un impact significatif du suivi régulier sur les apports caloriques et en dernière instance de vérifier l'observance du régime par les patients appartenant à l'autre bras.

#### **Suivi des patients dans le cadre des soins courants :**

Dans les deux bras, aucune visite supplémentaire ou hospitalisation liées à la participation à l'étude n'est nécessaire. La fréquence des consultations sera celle justifiée par la maladie de fond.

Toutefois, nous savons qu'une corticothérapie prolongée justifie une surveillance attentive requérant au moins une consultation mensuelle initiale, puis trimestrielle. C'est le calendrier qui sera respecté.

Le recueil des données sera donc mensuel pendant les trois premiers mois, puis trimestriel durant le reste de l'étude, jusqu'au terme des 12 mois d'étude.

#### **Suivi des patients**

Après la visite d'inclusion (M0), les patients auront une consultation tous les mois pendant 3 mois (M1, M2 et M3), puis des consultations tous les 3 mois (M6 et M9) jusqu'à la fin du suivi prévu pour l'étude M12.

Avant chaque consultation, les patients participant à l'étude effectueront une mesure des paramètres biologiques usuels, répartis entre la biologie nécessaire à la surveillance de la pathologie de fond (signes d'inflammation, anticorps etc.) et ceux relevant de la prise

prolongée de corticoïdes : ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, créatininémie, urée, insulïnémie (tous les trois mois).

Au moment de la consultation, les paramètres suivants seront obligatoirement notés dans le cahier d'observation : taille du patient, poids, pression artérielle en position assise ou couchée. Si la pression artérielle est élevée, une seconde mesure est demandée après cinq minutes de décubitus.

### **Visite d'inclusion M0**

- Examen clinique,
- Recueil de la taille du patient, du poids, de la pression artérielle en position assise ou couchée.
- Bilan biologique standard nécessaire à la surveillance de la pathologie de fond (signes d'inflammation, anticorps...)
- Bilan biologique relevant de la prise prolongée de corticoïdes : ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, créatininémie, urée insulïnémie
- Notification des traitements
- Remplissage du questionnaire SF36 par le patient et envoi par l'investigateur à l'URC Paris-Centre, dans une enveloppe T
- Consultation avec un(e) diététicien(ne)
- Etude de la composition corporelle par DEXA pour un sous-groupe de patients sélectionnés

### **Visites M1, M2, M3, M6 et M9**

- Examen clinique
- Recueil du poids et de la pression artérielle en position assise ou couchée.
- Surveillance de l'évolution de la pathologie de fond
- Bilan biologique standard nécessaire à la surveillance de la pathologie de fond (signes d'inflammation, anticorps...)
- Bilan biologique relevant de la prise prolongée de corticoïdes : ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, créatininémie, urée insulïnémie
- Notification des traitements
- Notification des EIs/EIGs

### **Visite M6**

- Consultation avec un(e) diététicien(ne)
- Récupération du carnet n°1 de suivi de l'observance des corticoïdes
- Remise au patient du carnet n°2 de suivi de l'observance des corticoïdes

### **Visite de fin d'étude M12**

- Examen clinique
- Recueil de la taille, du poids et de la pression artérielle en position assise ou couchée.
- Surveillance de l'évolution de la pathologie de fond
- Bilan biologique standard nécessaire à la surveillance de la pathologie de fond (signes d'inflammation, anticorps...)
- Bilan biologique relevant de la prise prolongée de corticoïdes : ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, créatininémie, urée insuliniémie
- ~~➤ Etude de la composition corporelle par DEXA pour un sous-groupe de patients sélectionnés~~
- Notification des traitements
- Notification des EIs/EIGs
- Remplissage du questionnaire SF36 par le patient et envoi par l'investigateur à l'URC Paris-Centre, dans une enveloppe T
- Récupération du carnet n°2 de suivi de l'observance des corticoïdes
- Consultation avec un(e) diététicien(ne)
- Etude de la composition corporelle par DEXA pour un sous-groupe de patients sélectionnés

Dans les deux bras, les patients recevront à M0 et M6, un carnet semestriel de suivi de l'observance des corticoïdes, qui devra être rapporté à l'investigateur aux visites M6 et M12.

Dans ce carnet, le patient devra notifier, tous les mois (à partir de la visite d'inclusion), la dose de corticoïdes qu'il prend et notifier, systématiquement, tous les changements de doses réalisés.

Les carnets seront conservés dans le dossier médical du patient jusqu'au passage de l'ARC.



### **Contrôle de l'observance thérapeutique**

- L'observance sera vérifiée dans le bras régime pauvre en sel et pauvre en sucres par un interrogatoire alimentaire qui sera fait par un(e) diététicien(ne) au moment des consultations M0, M6 et M12.
- Dans les deux groupes, deux questionnaires alimentaires seront demandés aux patients aux visites M0, M6 et M12 : un questionnaire pour évaluer la consommation de sel et un questionnaire de recueil alimentaire. Ces deux questionnaires seront complétés par les patients pendant 3 jours consécutifs avant les consultations M0, M6 et M12 ; sur un jour de semaine et 2 jours de week-end, et rapportés au médecin, le jour de la consultation.
- Mesure de la natriurèse sur échantillon, tous les 3 mois durant la durée de l'étude.
- Cortisolémie à 8 heures, tous les 3 mois, afin de s'assurer que la corticothérapie est effectivement prise.

La mise en évidence d'une insuffisance cardiaque sévère, d'une hypertension artérielle sévère, d'un diabète cortico-induit ou d'une prise de poids de plus de 10 % du poids du corps, par rapport à la visite d'inclusion, justifiera la mise en place de mesures thérapeutiques adaptées et la modification du régime alimentaire. Celles-ci seront notées dans l'e-CRF (CleanWEB) et feront partie des éléments inclus dans l'analyse finale de l'essai.

### **Evaluation de la composition corporelle évaluée par DEXA**

Il sera proposé à un sous-groupe de patients sélectionnés parmi ceux suivis à l'hôpital Cochin ou à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière de réaliser une quantification de la densité osseuse (ostéodensitométrie) et des paramètres de composition corporelle par absorptiométrie bi-photonique à rayons X(DEXA). Le nombre de sujets qui bénéficieront de cette analyse complémentaire sera conditionné par nos capacités de recrutement, ainsi que par les capacités du plateau technique disponible à la Pitié-Salpêtrière. Nous estimons que ce nombre sera d'environ 30 sujets par bras d'étude, de manière à faciliter l'analyse statistique des paramètres ainsi recueillis. La technique DEXA permet d'estimer la composition corporelle globale, ainsi que par compartiments anatomiques, au moyen d'un balayage du corps par un faisceau de rayons X de faible énergie (DEXA, GE Lunar Prodigy Corporation, Madison, WI, USA). Les variables DEXA qui seront utilisées sont la masse maigre (MM) totale, du tronc et appendiculaire (kg), la masse grasse (MG) totale, du tronc et appendiculaire (kg) et le contenu minéral osseux MC (kg) de l'ensemble

du corps. Les MM et MG appendiculaires seront calculées comme la somme des MM (ou MG) des bras et des jambes. La répartition de la masse corporelle grasse et maigre entre le tronc et les extrémités seront évaluées par le calcul des ratios de MG tronc / MG appendiculaire et MM tronc / MM appendiculaire, respectivement. L'analyse de la composition corporelle sera réalisée dans le service du Pr Basdevant à l'hôpital de La Pitié Salpêtrière, au cours des visites M0 et M12.

### **Traitements associés**

Un certain nombre d'autres traitements pourront être associés à la corticothérapie, qu'il s'agisse d'immunosuppresseurs, du traitement calcique et adjuvant préventif de l'ostéoporose, ou d'un traitement préalablement prescrit : hypolipémiant, etc.

Il est bien entendu que les schémas d'administration des corticoïdes ne sont pas guidés par la participation à cet essai mais que, comme il est d'usage, après une phase initiale où la dose est plus forte, la corticothérapie est ensuite diminuée plus ou moins rapidement pour conduire progressivement à l'arrêt du traitement. L'étude est prévue pour 12 mois pour chaque patient.

### **Traitements interdits**

Il n'y a pas de traitement interdit pendant les 12 mois de l'étude.

## **3.5. TABLEAU RECAPITULATIF AVEC LA CHRONOLOGIE ET LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE LA RECHERCHE**

L'étude durera 24 mois au total, avec une période d'inclusion de 12 mois et une période de suivi de 12 mois pour chaque patient.

		Visite inclusion M0	Visite M1, M2 et M3	Visite M6 et M9	Visite de fin d'étude M 12
<b>DONNEES CLINIQUES DU CAHIER DE RECUEIL</b>	Données cliniques	✓	✓	✓	✓
	Fiche d'évolution		✓	✓	✓
	Traitements	✓	✓	✓	✓
	Evénements indésirables et EIG		✓	✓	✓

	Questionnaires diététiques patient	✓		✓ M6	✓
	Consultation de 30 min avec un(e) diététicien(ne) Bras REGIME	✓		✓ M6	✓
	Questionnaire patient de qualité de vie (SF36)	✓			✓
	Remise du carnet de suivi de l'observance des corticoïdes par le médecin	✓		✓ M6	
	Récupération du carnet de suivi de l'observance des corticoïdes par le médecin			✓ M6	✓ M12
	DEXA pour un sous-groupe de patients suivis à Cochin et à la Pitié Salpêtrière	✓			✓

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole,

- avec une marge de +/- 8 jours entre chaque visite pour les visites M0 à M3
- et avec une marge de +/- 15 jours pour les visites M3 à M12.

Les dates des visites avec le (la) diététicien(ne) sont imposées par le protocole, avec une marge autorisée d'un mois par rapport à la visite M0 et de +/-1 mois par rapport aux visites M6 et M12.

### **3.6. REGLES D'ARRET DEFINITIVE OU TEMPORAIRE**

#### **1.6.1. de la participation d'une personne à la recherche**

Tous les patients inclus dans l'étude sont libres d'interrompre leur participation.

A priori, il ne devrait pas y avoir d'interruption prématurée, car les mesures thérapeutiques adaptées à la survenue de chaque effet secondaire seront prises et ne devraient pas entraîner d'arrêt de l'étude.

En cas de survenue d'un évènement indésirable :

- d'une insuffisance cardiaque sévère,
- d'une prise de poids supérieur à 10 % par rapport au poids de forme du patient, en l'absence d'œdèmes
- d'une hypertension artérielle sévère
- ou de l'apparition d'un diabète,

le traitement spécifique sera mis en place, le régime alimentaire du patient sera modifié et l'événement sera enregistré dans l'e-CRF.

### **1.6.2. D'une partie ou de la totalité de la recherche**

Il en va de même de la recherche proprement dite dont le caractère pragmatique ne devrait pas entraîner d'arrêt.

.....

### **1.6.3. Modalités et calendrier de recueil pour ces données**

En cas de survenue d'un évènement indésirable entraînant un changement du régime diététique ou entraînant l'introduction d'un nouveau traitement et si ce traitement nécessite une modification diététique (diurétique...), le malade changera de groupe (changement de régime), mais continuera à être suivi dans l'étude jusqu'à la visite M12.

Les données des patients ayant changé de régime alimentaire en cours d'étude seront complétées, jusqu'à la dernière visite effectuée pour le protocole.

Les investigateurs continueront à tenir informé les coordonnateurs de l'étude de l'état et de l'évolution du patient.

Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur et ses collaborateurs s'efforceront de préciser les raisons de la non présentation du patient à la visite et son état de santé

### **1.6.4. Modalités de suivi de ces personnes**

En cas de survenue d'un évènement indésirable grave ou non grave, entraînant ou non une modification diététique, les patients continueront à être suivis jusqu'à la fin de l'étude, aux visites prévues dans le cadre du protocole et l'investigateur continuera à remplir le CRF électronique jusqu'à la visite M12.

A l'issue de l'étude, les patients continueront à être suivis de façon régulière, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

## **SELECTION DES PERSONNES**

### **4.1 CRITERES D'INCLUSION**

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient ayant au moins 18 ans
  
- Tous les patients chez qui une corticothérapie prescrite initialement à une dose supérieure à 20 mg par 24 heures et devant recevoir des corticoïdes durant une période prévisible de 3 mois minimum.
  
- La corticothérapie doit être prescrite par voie orale et de façon continue.  
(Les protocoles de corticoïdes à doses alternées ne sont pas autorisés dans cette étude. De même, les protocoles séquentiels de corticoïdes par voie injectable intramusculaire ou intraveineuse ne feront pas faire l'objet de cette étude.)
  
- Toutes les maladies requérant une corticothérapie, comme étant définie ci-dessus, pourront faire l'objet de l'essai. Il s'agira avant tout de maladies systémiques auto-immunes, d'asthme ou de maladies dermatologiques chroniques justifiant une corticothérapie prolongée par voie orale.
  
- Délai entre la première prise de corticoïdes et la randomisation dans l'étude inférieur à 1 mois
  
- Patient ayant donné sa non-opposition

Remarque : Les patients, en fonction de leur pathologie, pourront recevoir, avant la mise sous corticothérapie orale, une ou plusieurs injections de méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 à 3 injections).

### **4.2 CRITERES DE NON INCLUSION**

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Patient ayant moins de 18 ans ou dont le handicap justifie une tutelle
- Patient devant recevoir une corticothérapie inférieure à 20 mg par 24 heures et pour une durée prévisible inférieure à 3 mois.

- Toute corticothérapie séquentielle par voie intramusculaire ou intraveineuse, sans corticothérapie per os associée.
- Toute corticothérapie qui n'est pas la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone.
- Toute corticothérapie prescrite à des doses alternées.
- Toute corticothérapie prescrite par voie injectable intramusculaire ou intraveineuse.
- Patient ayant reçu une corticothérapie supérieure à une dose de 20 mg/jour dans les 3 dernières années
- Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication aux corticoïdes
- L'existence d'un diabète préalable à la mise sous corticoïdes.  
Dans la mesure où le diabète préexistant requiert des mesures thérapeutiques spécifiques incluant la restriction d'apport en sucres, ces patients ne pourront pas être inclus.
- Hypertension artérielle non contrôlée (PAS  $\geq$  180mHg ou PAD  $\geq$  110mHg)
- Insuffisance cardiaque (classe II, III ou IV de la classification NYHA)
- Grossesse, allaitement
- Patient n'ayant pas donné sa non-opposition ou n'étant pas en mesure de la donner
- Patient non affilié ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient participant déjà à une recherche interventionnelle ou ayant participé à une autre recherche interventionnelle dans les 4 semaines qui précèdent l'inclusion

## **MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES**

Les patients seront recrutés de façon multicentrique sur l'ensemble du territoire français, par les médecins du centre de référence national, plan « maladies rares », Vascularites nécrosantes et des centres de compétence affiliés au centre de Référence Maladies Rares de l'hôpital Cochin.

Ces centres investigateurs ont été déclarés par anticipation au CPP Ile de France III avec possibilité ultérieure d'amendements pour les centres non pressentis, qui souhaiteraient inclure un patient.

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion et ne présentant aucun des critères de non-inclusion pourront participer à cette étude interventionnelle.

L'information sur le déroulement de l'étude sera donnée par le médecin prescripteur, investigateur déclaré pour cette étude. L'investigateur devra, conformément aux modalités du protocole, expliquer lui-même les modalités de l'étude et faire appel, selon le bras de randomisation, à l'aide d'un diététicien ou d'un nutritionniste.

La notice d'information sera remise au patient qui en prendra connaissance. Il fera part de sa non-opposition au médecin investigateur.

## **GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES**

### **6.1. DEFINITIONS**

Les effets secondaires sont ceux décrits au cours de la corticothérapie. Ils sont l'objet de cette étude. Les autres effets secondaires (infections par exemple, ostéoporose, cataracte) seront enregistrés et traités selon les règles de bonnes pratiques cliniques.

- Evènement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche que cette manifestation soit liée ou non à la recherche.

- Effet indésirable

Toute réaction nocive et non désirée liés au produit de santé utilisé ou à l'acte pratiqué.

Important : Des effets indésirables peuvent survenir au cours d'une recherche en soins courants, mais ne peuvent être considérés comme liés à cette recherche.

### **6.2. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT DE L'ETUDE**

Dans le cadre de cette étude visant à étudier l'intérêt du régime sans sel et pauvre en sucres chez les patients traités par fortes doses de corticoïdes, il n'a pas semblé nécessaire de constituer un comité de surveillance indépendant. En effet, l'étude porte sur un régime alimentaire, dans le cadre d'une étude de soins courants et répond donc aux bonnes pratiques cliniques. Les corticoïdes sont des traitements dont les effets indésirables sont parfaitement connus et attendus.

### **6.3. COMITE DE VALIDATION DES EVENEMENTS CRITIQUES**

Le comité de validation des événements critiques aura pour rôle d'analyser en détail les données des patients et de conclure si l'événement (critère d'évaluation) est présent ou non : il sera chargé de valider de manière indépendante des investigateurs et de manière homogène, en insu des procédures suivies ; les critères d'évaluation cliniques, biologiques nécessaires pour valider les critères d'évaluation principaux. Le comité se réunira régulièrement tout au long de l'étude

Le Comité sera constitué des personnes suivantes : Dr Daniel Serini, Pr Lang et Pr Boyan Christophorov. La participation du Professeur Jan Wihelm Biljsma (Pays-Bas), rapporteur du projet de recommandations de l'EULAR sera également sollicitée.

#### **6.4. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS : LES MODALITES DE GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES**

Les événements indésirables doivent suivre le circuit habituel de déclaration prévu par la réglementation en vigueur. Par exemple :

- effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à déclarer au Centre régional de pharmacovigilance
- incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical à signaler au correspondant local de matériovigilance
- autres (signalement des infections nosocomiales...)

Certains événements indésirables graves feront l'objet d'une déclaration par l'investigateur et d'un suivi par le gestionnaire de la recherche afin de vérifier en particulier leur fréquence et leur répartition dans les groupes de traitement.

Ils sont définis ci-dessous :

- Insuffisance cardiaque sévère
- Apparition d'un diabète
- Fracture ostéoporotique, ostéonécrose aseptique de hanche
- Psychiatrique : délire, passage à l'acte, décompensation maniaque
- Hypokaliémie, responsable d'un trouble du rythme cardiaque ou d'un décès
- Perforation et hémorragie digestive
- Ulcère gastro-duodéal.

Les événements suivants seront notifiés en événements indésirables :

- Rupture de tendon en rapport avec la corticothérapie



- Hypokaliémie.

Les données concernant les EIGs seront renseignées sur l'eCRF, la page sera imprimée et faxée au DRCD dans les délais les plus brefs comme l'exige la loi. Une copie du formulaire EIG sera transmise à l'URC.

L'URC ou le cas échéant, le référent projet du DRCD, établira un tableau de suivi de ces événements mentionnant le bras de randomisation des patients concernés. L'URC transmettra au référent projet du DRCD un bilan comparatif des événements indésirables dans les deux bras, à intervalle régulier déterminé au préalable et sans délai en cas de constatation d'un déséquilibre dont le niveau aura été déterminé au préalable.

## **GESTION DES DONNEES**

Les données de la recherche seront recueillies et monitorées à l'aide du Cahier d'Observation Electronique CleanWEB, dans le cadre du Marché Public conclu entre l'AP-HP et TELEMEDICINE TECHNOLOGIES S.A., notifié le 17/11/2003 (référéncé sous le N° 033845) et renouvelé le 21/11/2006 (référéncé sous le N° 063844). Ces données seront centralisées sur un serveur hébergé au Département des Services Opérationnels (DSO) de l'AP-HP, 67 boulevard Bessières, 75017 PARIS.

### **7.1 CAHIERS D'OBSERVATION**

Les données seront recueillies sur un cahier d'observation électronique, dont l'analyse sera faite au terme de l'étude (au bout d'un an). Toutes les informations requises par le protocole devront être fournies dans le cahier d'observation et une explication devra être donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, qu'il s'agisse de données cliniques ou paracliniques.

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront remplacées sur le cahier par un investigateur déclaré, qui se sera connecté au logiciel avec ses codes d'accès (identifiant et mot de passe). Ces codes sont strictement personnels et confidentiels et ne sont en aucun cas diffusés à un tiers ; ils contribuent à assurer la confidentialité des données et à authentifier les interventions. Les codes d'accès sont associés à un système de signature électronique qui valide les données saisies par l'investigateur. Chaque signature

est horodatée et enregistrée dans "l'Audit-Trail" de la recherche. Les données signées ne sont pas modifiables, mais l'investigateur peut annuler sa signature s'il souhaite corriger une donnée. L'annulation de la signature fait également l'objet d'un enregistrement horodaté.

L'anonymat des patients sera assuré par un code alphanumérique à 8 caractères, comprenant le numéro du centre investigateur sur 3 digits, le numéro d'inclusion du patient dans l'étude sur 3 digits et les premières initiales de la personne qui se prête à la recherche (première lettre du nom et première lettre du nom) sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Selon les Bonnes Pratiques Cliniques, le cahier d'observation sur lequel sont retranscrites les données de la recherche doit correspondre au minimum à la présentation standard suivante :

- En début de cahier il est habituel de faire figurer le nom de la recherche, le nom du gestionnaire, le code d'identification du patient dans la recherche, le bras de randomisation, les critères d'inclusion et de non inclusion sous forme de "check-list" à cocher, ce qui permet de valider la sélection du sujet par rapport à la population de la recherche. A la fin de la recherche, lorsque la base de données de la recherche sera "gelée", les eCRF de chaque patient seront imprimés et signés par l'investigateur. Les références de la recherche et de la personne se prêtant à la recherche apparaîtront alors sous forme de bordereau sur chaque page pour permettre dans tous les cas l'identification des données.
  
- Les dates de visites et/ou de prélèvements des données retranscrites doivent être reportées sur ce cahier ainsi que le temps de la recherche auquel elles se rapportent.
  
- Les résultats des dosages doivent comporter les unités de mesure, voire les normes de laboratoire dans le cas où celles-ci varient avec la technique utilisée.
  
- En fin de cahier figurent des modules suivants :
  - Tableau de suivi des traitements,
  - Evènements Indésirables non graves (EI),
  - Fin de recherche/Arrêt prématuré,

- Hors planning, un module d'EIG.

## **7.2. IDENTIFICATION DES DONNEES QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE**

Les données sources seront celles du dossier médical habituel des patients et des examens complémentaires qu'il contient : compte-rendus de consultations, pancartes de surveillance infirmière, résultats biologiques, microbiologiques, clichés radiologiques, leurs compte-rendus ...

## **7.3. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE**

Les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les techniciens d'études cliniques, les assistants de recherche clinique, les auditeurs, et toutes personnes appelées à collaborer à la recherche prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent, notamment en ce qui concerne leur identité, ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont donc rendues anonymes.

## **7.4. CONTROLE DE QUALITE ET ASSURANCE QUALITE**

Le déroulement de la recherche sera encadré selon les procédures opératoires standardisées du gestionnaire AP-HP.

La prise en charge des personnes dans les centres participants sera faite conformément à la déontologie et aux recommandations médicales.

Les investigateurs de chaque centre s'engagent à recevoir les représentants nommés par l'AP-HP pour le contrôle de qualité et les visites de conformité, le cas échéant.

L'ARC, le Chef de Projet DRCD, l'Assistant Chef de Projet DRCD, le Coordinateur d'Essais Cliniques de l'URC et le Data Manager de la recherche auront la possibilité de visualiser les CRF et de poser des questions à distance (queries).

## **7.5. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES**

Les documents spécifiques d'une recherche en soins courants seront archivés par l'investigateur jusqu'à 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte :

- les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version),
- les courriers de correspondance,
- la liste ou registre d'inclusion,
- le document de recueil des données (les CRFs des patients du centre au format pdf, avec les fax de randomisation éventuellement générés par CleanWEB)
- l'audit trail et les demandes électroniques de correction,
- les annexes spécifiques à la recherche,
- le rapport final de la recherche.

## **ASPECTS STATISTIQUES**

### **8.1. JUSTIFICATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON**

L'objectif principal que se propose cette étude est de vérifier l'existence d'un bénéfice significatif du régime alimentaire chez les patients recevant une corticothérapie au long cours. Un tel bénéfice serait en effet le seul argument capable de justifier une prescription diététique spécifique dans ces conditions. L'absence de données pouvant indiquer un quelconque risque d'augmentation du nombre d'effets secondaires en rapport avec la prescription d'un régime alimentaire chez ces patients, indique la possibilité de réaliser une comparaison unilatérale des taux d'effets secondaires survenus dans les deux bras de l'étude (c'est-à-dire permettant de vérifier simplement l'existence d'une diminution significative du taux d'effets secondaires suite à l'intervention diététique).

L'estimation du nombre de patients nécessaires pour répondre à ces objectifs a été réalisée en partant d'une fréquence de survenue d'effets secondaires chez environ 75% des patients soumis à une corticothérapie au long cours, en absence de régime alimentaire spécifique. Le choix de ce seuil repose sur l'expérience clinique courante accumulée lors du suivi de ce type de patients. Dans ces conditions, et pour qu'une intervention diététique puisse être justifiée en pratique courante chez ces patients, nous avons considéré qu'il fallait que son bénéfice se concrétise par une diminution du taux d'effets secondaires d'au moins un tiers (c'est-à-dire correspondant à une différence d'au moins 25% du nombre total des patients ayant reçu une prescription diététique). Le choix de cet ordre de grandeur des différences d'évolution qui pourraient être attribuées à l'effet du régime hypocalorique et hyposodé s'est appuyé sur des critères pragmatiques, incluant entre autres une estimation de notre capacité potentielle de recruter un nombre suffisant de sujets pendant la durée de ce protocole d'étude.

Le nombre de patients nécessaires à la mise en évidence d'une différence significative, de cet ordre de grandeur, entre les deux bras de l'étude, estimé en utilisant la méthode de Casagrande-Pike-Smith, est de 85 patients analysables par bras d'étude (correspondant à un risque alpha d'erreurs de première espèce et à un risque bêta d'erreurs de deuxième espèce de 5% au plus), soit 170 patients au total (incluant un nombre supplémentaire de sujets de 10% du nombre calculé sur la base des différences estimées entre les deux bras, dans le but de compenser les sujets susceptibles d'être perdus de vue durant le protocole).

## **8.2. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES**

L'analyse statistique de l'évolution des principaux paramètres de suivi dans les deux bras de l'étude comportera une étape descriptive (analyse individuelle de chaque paramètre de suivi), ainsi qu'une analyse multicritères qui cherchera à explorer les relations entre les différents paramètres de suivi au cours du temps, tout en corrigeant les estimations par rapport aux facteurs confondants possibles.

Le but de l'analyse descriptive sera d'explorer les variations des paramètres de suivi à l'intérieur de chacun des deux bras de l'étude, ainsi qu'entre les deux bras, et d'évaluer leur significativité. La comparaison des distributions des variables descriptives se fera en utilisant des tests statistiques adaptés à leur nature (i.e. un test paramétrique de Student sera utilisé pour comparer les variables quantitatives, alors qu'un test de chi deux permettra d'évaluer les paramètres qualitatifs). Des approches non paramétriques (i.e. telles qu'un test de Wilcoxon pour la comparaison des variables quantitatives) seront utilisées dans les situations qui ne permettront pas d'appliquer leurs équivalents paramétriques (i.e. non normalité des distributions et/ou inégalité des variances).

En cas d'interruption de la corticothérapie avant la fin de l'étude, ou en cas de sortie prématurée en raison d'apparition d'effets secondaires nécessitant une prescription diététique spécifique, le point final de l'analyse sera constitué par le moment de l'arrêt de la corticothérapie ou de la sortie de l'étude.

Les paramètres démontrant en analyse monovariée une variation significative entre les deux bras de l'étude feront l'objet d'une analyse multivariée ayant pour objectif de vérifier, à l'aide de modèles de régression multiple à effets mixtes, la significativité des variations observées en rapport avec les différents facteurs confondants susceptibles de les influencer : âge, statut nutritionnel antérieur (i.e. dénutrition ou obésité lors du démarrage

de l'étude), HTA antérieure ou changement de son traitement en cours de l'étude, doses de CS et schéma d'administration, pathologie de base justifiant l'administration des CS, évaluation de l'observance du régime alimentaire prescrit, etc.

## **ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

### **9.1. EVALUATION ETHIQUE DES MODALITES PARTICULIERES DE SURVEILLANCE PREVUES PAR LE PROTOCOLE**

Aucune modalité thérapeutique particulière n'est proposée dans cette étude, qui cible uniquement le régime alimentaire. Les modalités de traitement peuvent induire des effets secondaires, très connus dans le cas de la corticothérapie, seront traités conformément aux bonnes pratiques cliniques.

### **9.2. OBLIGATIONS LEGALES (ROLE DU GESTIONNAIRE, CPP, CCTIRS, CNIL)**

#### **9.2.1. Rôle du gestionnaire**

Selon, la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) est le gestionnaire de cette recherche conformément au 2ème alinéa de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique. La Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile de France / Unité de Recherche Clinique Paris-Centre en est le représentant et en assure les missions réglementaires.

Le gestionnaire soumet le dossier à l'avis du Comité de Protection des Personnes Ile de France III.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du gestionnaire de la recherche une copie de son curriculum vitæ personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

#### **9.2.2. Soumission au CPP**

L'avis du comité mentionné ci-dessus est notifié dans la note d'information donnée aux personnes concernées.

#### **9.2.3. Déclaration à la CNIL**

Cette recherche est soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée.

Avant son début effectif, le traitement des données collectées dans la recherche est subordonné à la saisine du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La recherche fera l'objet d'une déclaration unitaire.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la note d'information.

### **9.3. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE**

L'investigateur coordonnateur informe le DRCD de tout projet de modification du protocole. Toute modification substantielle sera soumise par le DRCD au CPP pour avis.

### **9.4. RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE**

Le résultat de cette étude interventionnelle fera l'objet de présentations en congrès et de publications dans la littérature nationale et internationale.

Une recommandation thérapeutique sera soumise à la commission ad hoc de l'HAS.

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le méthodologiste pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des centres participants pour avis. La version finale sera adressée au gestionnaire de la recherche, dans un délai d'un an après la fin effective de la recherche.

### **9.5. PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES**

Les données resteront la propriété des auteurs de l'étude, de ses participants et des tutelles hospitalières et universitaires.

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique - Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

L'Unité de Recherche Clinique Paris-Centre sera mentionnée dans les remerciements.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007.
2. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419.
3. Da Silva J, Jacobs J, Kirwan J, Boers M, Saag K, Ines Lea. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
4. Kirwan JR, Hallgren R, al. e. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:688-95.
5. van Everdingen AA, Jacobs J, al. e. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
6. M C van der Goes et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy : EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1913–1919



## ANNEXES

**ANNEXE I : Plaquette d'information résumant les principales recommandations pour suivre un régime pauvre en sel et pauvre en sucres.**

**GROUPE HOSPITALIER COCHIN**  
**Service Diététique**  
**Tél. : 01 58 41 13 08 ou 13 09**  
**Diététicienne :**

**Le :**  
**M**

### **ALIMENTATION ET CORTICOTHERAPIE**

Le traitement par corticoïdes nécessite une adaptation de l'alimentation permettant d'assurer un apport suffisant en protéines et en calcium et de limiter les apports en sel, en sucres (glucides) et en matières grasses.

Ce traitement peut entraîner une augmentation de l'appétit et une prise de poids mais n'implique pas obligatoirement un régime hypocalorique. Cela dépend de votre poids au début et au cours du traitement.

### **PRINCIPES DU REGIME ALIMENTAIRE**

#### **1) Limitier au maximum les apports en sel (= Chlorure de Sodium)**



→ **Pourquoi ?** Pour limiter l'apparition d'œdèmes et le risque d'hypertension artérielle.

→ **Comment ?** Supprimer ou limiter la consommation de sel d'ajout (dans la cuisson et/ou dans l'assiette) et d'aliments riches en sel.

#### **2) Contrôler les apports en sucres (glucides)**



→ **Pourquoi ?** Pour éviter l'apparition de troubles glycémiques (risque de diabète) et d'une prise de poids.

→ **Comment ?** Ne pas abuser des produits sucrés.

### 3) Avoir des apports suffisants en Calcium (>1200mg/jour)



→ **Pourquoi ?** Pour préserver la masse osseuse et limiter le risque d'ostéoporose.

→ **Comment ?** Consommer 4 à 5 produits laitiers par jour.

### 4) Avoir une alimentation suffisante en protéines



→ **Pourquoi ?** Pour préserver le capital musculaire.

→ **Comment ?** Consommer les aliments riches en protéines à chaque repas.

NB : L'activité physique est également conseillée pour l'entretien du capital musculaire.

### 5) Contrôler les apports en matières grasses (lipides)



→ **Pourquoi ?** Pour éviter une prise de poids.

→ **Comment ?** Contrôler la quantité des aliments gras.

## LES DIFFERENTS GROUPES D'ALIMENTS

	Ce que vous pouvez consommer :	Ce que vous devez éviter :
<p><b>PRODUITS SUCRES</b></p> <p style="color: red;">Modérer leur consommation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-0 Sucre (si autorisé) ou édulcorant</li> <li>-1 Biscuits dits « de régime » type Céréal<sup>®</sup></li> <li>-2 Chamonix<sup>®</sup>, Paille d'Or<sup>®</sup>, boudoirs, Reims Rose<sup>®</sup>, Pim's<sup>®</sup>, barquettes aux fruits, Marbré individuel, Shoks<sup>®</sup>, Napolitain<sup>®</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-3 Les confiseries, bonbons, confiture, miel, pâtisseries, chocolat, les biscuits sucrés (autres que ceux autorisés)</li> <li>-4 Les pastilles Vichy<sup>®</sup> et caramels au beurre salé</li> </ul>
<p><b>PAIN SANS SEL, CEREALES, POMMES DE TERRE et LEGUMES SECS</b></p> <p style="color: red;">A chaque repas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-0 Pain sans sel, biscottes sans sel</li> <li>-1 Tous les féculents : pomme de terre, riz, pâtes, semoule, blé, légumes secs...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-2 Les pains, biscottes, céréales pour petit-déjeuner, viennoiseries, pâtisseries</li> <li>-3 Les plats cuisinés du commerce</li> <li>-4 Les conserves</li> <li>-5 Les biscuits salés pour apéritif</li> </ul>
<p><b>PRODUITS LAITIERS</b></p> <p style="color: red;">4 à 5 par jour</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-6 Certains fromages : mozzarella, fromage de chèvre frais, emmental, fromage sans sel</li> <li>-7 Lait écrémé ou ½ écrémé</li> <li>-8 Yaourt nature ou aux fruits</li> <li>-9 Fromage blanc, petit suisse, faisselle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-10 Fromages (sauf exception)</li> <li>-11 Fromages fondus (type Vache qui rit<sup>®</sup>)</li> <li>-12 Crèmes dessert sucrées, liégeois</li> </ul>
<p>NB : Les laitages et les fromages sans sel ont un apport intéressant en protéines</p>		
<p><b>VIANDES, VOLAILLES, PRODUITS DE LA PECHE et ŒUFS</b></p> <p style="color: red;">2 fois par jour</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-13 Viandes et poissons frais ou surgelés</li> <li>-14 Œufs sous toutes leurs formes (au plat, mollet, coque, brouillés...)</li> <li>-15 Abats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-16 Viandes et poissons fumés, séchés, en conserve, poisson et viande panés</li> <li>-17 Coquillages, crustacés</li> <li>-18 Plats préparés du commerce, aliments prêts à l'emploi</li> <li>-19 Charcuteries (y compris le jambon)</li> <li>-20 Œufs de poisson</li> </ul>
<p><b>LES LEGUMES</b></p> <p style="color: red;">A volonté</p> <p><b>LES FRUITS</b></p> <p style="color: red;">2 à 3 par jour</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-21 Tous les légumes frais ou surgelés</li> <li>-22 Tous les fruits frais, surgelés, crus, cuits, en compote, en jus, secs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-23 Les légumes en conserve ou surgelés cuisinés du commerce</li> <li>-24 Les jus de légumes du commerce</li> <li>-25 Les potages et bouillons du commerce</li> <li>-26 Les fruits oléagineux salés pour apéritif</li> </ul>

→ Ils assurent un bon apport en fibres alimentaires, augmentent la satiété et régulent la glycémie.		
	<b>Ce que vous pouvez consommer :</b>	<b>Ce que vous devez éviter :</b>
<b>LES MATIERES GRASSES</b> <b>A chaque repas, en quantité contrôlée</b>	-27 Huiles variées, mayonnaise maison, beurre doux, crème fraîche	-28 <i>Les beurres salés, demi-sel</i> -29 <i>Margarine, margarine allégée</i>
<b>LES BOISSONS SANS SEL</b> <b>A volonté</b>	-30 <b>Eau plate, café, thé, tisane</b> -31 <b>Certaines eaux gazeuses :</b> Perrier®, Vittelloise®, Salvétat®, San Pellegrino®, Contrex fines bulles® -32 <b>Sodas light, sirop « 0% sucre »</b>	-33 <i>Les sodas, sirop</i> -34 <i>Les eaux gazeuses (sauf exceptions)</i> -35 <i>L'alcool</i>
NB : Certaines <b>eaux minérales</b> (Hépar®, Courmayeur®, Contrex®, Contrex fines bulles®) peuvent compléter l'apport calcique.		

## DIVERS



Les différentes sortes de sel (marin, sel de céleri, sel aux herbes...) et les sauces et condiments du commerce (mayonnaise, ketchup, moutarde, vinaigrette, béarnaise, anchois, câpres, cornichons...) sont à limiter au maximum.

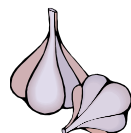
### → Comment agrémenter vos repas ?

Pour rehausser le goût de vos préparations, n'hésitez pas à utiliser :

- **des épices** (poivre, noix de muscade, cumin, curry sans sel, cannelle...)



- **des aromates** (fines herbes, ail, oignon, échalote, basilic, thym, menthe, gingembre...)



- **des vinaigres variés** (de xérès, de framboise, balsamique...)
- **des huiles variées** (colza, tournesol, olive, olive au basilic, noix...)

→ **Où trouver les produits sans sel ?**

Vous trouverez dans les magasins diététiques, biologiques ou en grandes surfaces des aliments « de régime » :

☞ Avec la mention « **pauvre en sodium** » ou « **pauvre en sel** » : le produit ne contient pas plus de 120mg de sodium pour 100g

☞ Avec la mention « **à teneur très pauvre en sodium** » ou « **très pauvre en sel** » : le produit ne contient pas plus de 40mg de sodium pour 100g



→ **Pensez à bien lire les étiquettes**

→ Le sel de cuisson et le sel de table peuvent être remplacés par le « **chlorure de potassium** », après avis médical, vendu en pharmacie ou dans les magasins diététiques.

### **ELARGISSEMENT DU REGIME**

Selon l'évolution de la pathologie et votre tolérance personnelle, le médecin peut diminuer la dose de corticoïdes.

En pratique, cela consiste à élargir le régime en introduisant progressivement des aliments salés.

N'hésitez pas à contacter la diététicienne pour vous aider.

### **EXEMPLE DE REPARTITION JOURNALIERE SANS SEL**

#### **Petit-déjeuner**

Boisson sans sucre

Pain sans sel ou équivalent

Matière grasse : 1 noix de beurre doux

Produit laitier : 1

#### **Déjeuner**

Légumes verts crus et/ou cuits : *A Volonté en entrée et/ou en plat*

Viande ou équivalent : 100g

Féculents cuits **ET / OU** Pain sans sel

Produit laitier : 1

Fruit : 1

Matière grasse

### **Collation**

1 produit laitier

1 fruit **OU** 1 à 2 biscuits autorisés ou de régime

### **Dîner**

Légumes verts crus et/ou cuits : *A Volonté en entrée et/ou en plat*

Viande ou équivalent : 100g

Féculents cuits **ET / OU** Pain sans sel

Produit laitier : 1

Fruit : 1

Matière grasse

Annexe II : Questionnaire évaluant la consommation en sel

**ÉVALUEZ VOTRE CONSOMMATION EN SEL !!!**

en indiquant la fréquence de votre consommation pour les aliments suivants :



Vous êtes : une femme

un homme

	A	B	C	D
<b>Fromages</b> <i>Y compris gruyère râpé</i> <i>Sauf fromage blanc, suisses...</i>	0/jour <input type="checkbox"/>	1/jour <input type="checkbox"/>	2/jour <input type="checkbox"/>	Plus de 3/jour <input type="checkbox"/>
<b>Charcuteries</b> <i>Pâtés, saucisson, rillettes</i> <i>Jambons crus et cuits,</i> <i>boudins...</i>	1/semaine <input type="checkbox"/>	2 à 3 /semaine <input type="checkbox"/>	1/jour <input type="checkbox"/>	Plus de 2/jour <input type="checkbox"/>
<b>Pain</b> <i>Sur la base de <math>\frac{1}{4}</math> baguette</i>	1/jour <input type="checkbox"/>	2/jour <input type="checkbox"/>	3/jour <input type="checkbox"/>	1 baguette/jour <input type="checkbox"/>
<b>Plats prêts à l'emploi ou cuisinés</b> <i>Crudités assaisonnées</i> <i>Lasagnes, quiches, pizzas,</i> <i>choucroute...</i>	Rarement <input type="checkbox"/>	1/semaine <input type="checkbox"/>	2 à 3/semaine <input type="checkbox"/>	1/jour <input type="checkbox"/>
<b>Conserves</b> <i>De légumes (haricots verts,</i> <i>lentilles...)</i> <i>De poissons (thon,</i> <i>sardines...)</i>	Rarement <input type="checkbox"/>	1/semaine <input type="checkbox"/>	2 à 3/semaine <input type="checkbox"/>	1/jour <input type="checkbox"/>
<b>Biscuits salés (chips,</b> <i>cacahuètes)</i> <b>Viennoiseries (croissants...)</b>	Rarement <input type="checkbox"/>	1/semaine <input type="checkbox"/>	2 à 3/semaine <input type="checkbox"/>	1/jour <input type="checkbox"/>
<b>Eaux gazeuses salées</b> <i>Vichy St Yorre®, Vichy</i> <i>Célestins®</i>	Jamais <input type="checkbox"/>	Rarement <input type="checkbox"/>	$\frac{1}{2}$ l/jour <input type="checkbox"/>	1l/jour <input type="checkbox"/>

<i>Arvie®</i> , <i>Quézac®</i> , <i>Badoit®</i>				
<b>Bouillon Kub®</b> , sauce au soja...	Jamais <input type="checkbox"/>	Rarement <input type="checkbox"/>	1 fois / jour <input type="checkbox"/>	A chaque repas <input type="checkbox"/>
<b>Condiments</b> <i>Moutarde, olives, cornichons...</i>	Jamais <input type="checkbox"/>	Rarement <input type="checkbox"/>	1 fois / jour <input type="checkbox"/>	A chaque repas <input type="checkbox"/>



<b>Rajoutez-vous du sel à table ?</b>	Jamais <input type="checkbox"/>	Rarement <input type="checkbox"/>	Souvent <input type="checkbox"/>	A chaque repas <input type="checkbox"/>
---------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

## ÉVALUATION APPROXIMATIVE DE VOTRE CONSOMMATION EN SEL

Voici vos résultats :

Colonnes **A** et **B** :                    croix

Colonnes **C** et **D** :                    croix

**Vous avez entre 5 à 10 croix entre les colonnes A et B**

Bravo !

Votre alimentation est proche des apports recommandés car elle ne dépasse pas 10 g de sel/jour !

Poursuivez !

**Vous avez au moins 4 croix entre les colonnes C et D**

Attention !



Votre alimentation est relativement salée, au-delà des apports recommandés : plus de 10 g de sel/jour.

Il faudrait diminuer la fréquence de certains aliments très salés ou limiter la quantité de sel pour cuisiner.



## GRILLE DE CALCUL POUR L'ÉVALUATION EN SEL POUR UNE JOURNÉE

	A	B	C	D
<b>Fromages</b> <i>Y compris gruyère râpé</i> <i>Sauf fromage blanc, suisses...</i>	/	1	2	3
<b>Charcuteries</b> <i>Pâtés, saucisson, rillettes</i> <i>Jambons crus et cuits, boudins...</i>	/	0.5	1	2
<b>Pain</b> <i>Sur la base de <math>\frac{1}{4}</math> baguette</i>	1	1.5	2	3
<b>Plats prêts à l'emploi ou cuisinés</b> <i>Crudités assaisonnées</i> <i>Lasagnes, quiches, pizzas, choucroute...</i>	/	0.5	1	2
<b>Conserves</b> <i>De légumes (haricots verts, lentilles...)</i> <i>De poissons (thon, sardines...)</i>	/	/	0.5	1
<b>Biscuits salés (chips, cacahuètes)</b> <b>Viennoiseries (croissants...)</b>	/	0.5	1	2
<b>Eaux gazeuses salées</b> <i>Vichy St Yorre®, Vichy Célestins®</i> <i>Arvie®, Quézac®, Badoit®</i>	/	/	1	2
<b>Bouillon Kub®, sauce au soja...</b>	/	/	1	2
<b>Condiments</b> <i>Moutarde, olives, cornichons...</i>	/	/	1	2
<b>Rajoutez-vous du sel à table ?</b>	/	/	1	2
<b>Base aliments</b>	2	2	2	2
<b>Total de SEL (NaCl) par jour</b>	<b>3</b>	<b>&lt; 6</b>	<b>&gt; 13,5</b>	<b>&gt; 23</b>

### Annexe III : carnet de recueil alimentaire

## Carnet de recueil alimentaire

Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir remplir les feuilles ci-jointes à rapporter pour la visite (cocher la case appropriée) :

- M0**, prévue le \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ .
- M6**, prévue le \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ .
- M12**, prévue le \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ .

En effet, nous souhaitons connaître votre consommation alimentaire : ce carnet est donc à compléter pendant **trois** jours consécutifs, avant les consultations M0, M6 et M12, dont **un** jour de semaine et **deux** jours de week-end, et à rapporter au médecin ou à la diététicienne, le jour de la consultation

Merci donc de noter exactement sur chaque feuille ce que vous allez manger pendant ces trois jours.

Concernant la quantité, nous ne vous demandons pas de peser vos aliments mais d'en faire une estimation (par exemple en nombre de cuillères à soupe...).

Vous avez un exemple sur une journée.

Merci de votre collaboration.

## EXEMPLE : Feuille à remplir un jour travaillé

DATE : 10 octobre 2010	ALIMENTS ET BOISSONS	TAILLE DES PORTIONS
<b>PETIT DEJEUNER</b> <b><u>OU AVEZ-VOUS PRIS VOTRE PETIT DEJEUNER ? A QUELLE HEURE ?</u></b> Boissons sucre Lait ou autre produit laitier Pain, biscottes ou équivalent Beurre ou margarine Autres : fruits, œuf, jambon, confiture	Chez moi à 7h15 Thé + 2 sucres 1 yaourt sucré Pain : 1/5 de baguette Beurre valeur d'1 morceau de sucre Nutella 1 cuillère à café Jus orange 1 grand verre	
<b>COLLATION DU MATIN</b> <b><u>OU AVEZ-VOUS PRIS CETTE COLLATION DU MATIN ? A QUELLE HEURE ?</u></b> Collation Boissons	Chez une amie à 10h30 1 café + 1 sucre 2 biscuits secs (galettes bretonnes)	
<b>DEJEUNER</b> <b><u>OU AVEZ-VOUS PRIS VOTRE DEJEUNER ? A quelle heure avez-vous déjeuné ?</u></b> Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts romage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons	A la cafétéria, vers 12h45 Carottes râpées assaisonnées 2 c à soupe, ai ajouté 1 c à soupe de vinaigrette Filet de poisson en sauce 2 c à soupe sauce Riz 4 c. à soupe bombée (contenait de la matière grasse, n'en ai pas ajouté) Gruyère une bonne part 1 petite banane 1 petit pain eau en pichet	
<b>COLLATION DE L'APRES-MIDI</b> <b><u>OU AVEZ-VOUS PRIS CETTE COLLATION APRES-MIDI ? A QUELLE HEURE</u></b> Collation Boissons	Dans la rue à 16h 15 1 petit pain aux raisins  dans un bar 18h30 : 1 bière blonde	
<b>DINER</b> <b><u>OU AVEZ-VOUS PRIS VOTRE DINER ? A QUELLE HEURE ?</u></b> Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons	Chez moi à 19h45 Potage de légumes épais 1 louche Omelette (6 œufs pour 4 personnes) Haricots vers à la tomate (contenait 2 cuillères à soupe d'huile pour 3 personnes ) Yaourt au lait entier sans sucre Compote sucrée 1 grand ramequin Pain de campagne ½ tr (centre d'une boule)  1 verre de vin	

<b>COLLATION DU SOIR OU AVEZ-VOUS PRIS CETTE COLLATION APRES- DINER ? A QUELLE HEURE ?</b> Collation Boissons	Tisane avec sucettes	
---	----------------------	--

**Feuille à remplir un jour travaillé**

DATE : ____ / ____ / _____	ALIMENTS ET BOISSONS	TAILLE DES PORTIONS
<b>PETIT DEJEUNER</b> Boissons Lait ou autre produit laitier Pain, biscottes ou équivalent Beurre ou margarine Autres : fruits, œuf, jambon, confiture		
<b>COLLATION DU MATIN</b> Collation Boissons		
<b>DEJEUNER</b> Ou avez-vous pris votre déjeuner ? A quelle heure avez-vous déjeuné ? Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DE L'APRES-MIDI</b> Collation Boissons		
<b>DINER</b> Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DU SOIR</b> Collation		

Boissons		
----------	--	--

**Feuille à remplir un jour *non travaillé***

DATE : ____ / ____ / _____	ALIMENTS ET BOISSONS	TAILLE DES PORTIONS
<b>PETIT DEJEUNER</b> Boissons Lait ou autre produit laitier Pain, biscottes ou équivalent Beurre ou margarine Autres : fruits, œuf, jambon, confiture		
<b>COLLATION DU MATIN</b> Collation Boissons		
<b>DEJEUNER</b> Ou avez-vous pris votre déjeuner ? A quelle heure avez-vous déjeuné ? Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DE L'APRES-MIDI</b> Collation Boissons		
<b>DINER</b> Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DU SOIR</b> Collation Boissons		

## Feuille à remplir un jour *non travaillé*

DATE : ____ / ____ / _____	ALIMENTS ET BOISSONS	TAILLE DES PORTIONS
<b>PETIT DEJEUNER</b> Boissons Lait ou autre produit laitier Pain, biscottes ou équivalent Beurre ou margarine Autres : fruits, œuf, jambon, confiture		
<b>COLLATION DU MATIN</b> Collation Boissons		
<b>DEJEUNER</b> Ou avez-vous pris votre déjeuner ? A quelle heure avez-vous déjeuné ? Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DE L'APRES-MIDI</b> Collation Boissons		
<b>DINER</b> Hors d'œuvre : crudités, charcuterie, œuf, féculents Plat principal : viande, poisson, œuf, autre préparation Accompagnement : féculents et/ou légumes verts Matières grasses entrée, plat... Fromage et/ou laitage nature, sucré... Dessert (fruit, pâtisserie, crème dessert) Pain, biscottes... Boissons		
<b>COLLATION DU SOIR</b> Collation Boissons		

## ANNEXE IV : Formulaire de déclaration des EIGs

### FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE VISANT A EVALUER DES SOINS COURANTS

Cette fiche doit être retournée dûment complétée au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99  
A l'attention de « Myriem Carrier » et de « Julie Tequi-Lebras »

Date de notification :             

Code de la Recherche : K 080906

N°ID RCB :

Titre de la Recherche Biomédicale : « Un régime alimentaire pauvre en sel et pauvre en sucres est-il nécessaire lorsqu'un traitement corticoïdes est prescrit ? » (CORTISEL)

1) Nom et adresse du centre : \_\_\_\_\_

Centre n°:       Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : \_\_\_\_\_

#### 2) Identification du patient :

Nom :                       Prénom :

Patient n°:  /  /

Sexe :                      Masculin     Féminin

Date de naissance (MM/AAAA) :

Age :                        ans

Date d'inclusion :

Date de randomisation

Bras                      Bras

« Régime alimentaire normal »                       « Régime pauvre en sel et pauvre en sucres »

#### 3) Type de dispositif médical utilisé (le cas échéant) :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): \_\_\_\_\_

#### 4) Description complète de l'événement indésirable :

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

Date de survenue :        et heure de survenue :

Date de disparition :        et heure de disparition :

Descriptif:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Date :

Tampon du service :

Nom de l'Investigateur: \_\_\_\_\_

Signature :

## **12. ADDENDUM AU PROTOCOLE : LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS**

Nom du centre	Civilité	Nom	Prénom	Service	Adresse	CP	Ville
HOPITAL COCHIN	Professeur	GUILLEVIN	Loïc	Médecine Interne	27, rue du Faubourg Saint Jacques 75014 Paris	75014	PARIS
HOPITAL BOCAGE	Professeur	BONNOTTE	Bernard	Médecine Interne/Immunologie	BP 1542 21034 DIJON CEDEX	21 034	DIJON
CHU PURPAN	Docteur	SAILLER	Laurent	Médecine Interne	1 place du Docteur Baylac	31059	TOULOUSE Cedex 9
HOPITAL HAUT L'EVEQUE	Professeur	PELLEGRIN	Jean-Luc	Médecine Interne	5 avenue Magellan 33604 PESSAC CEDEX	33 604	PESSAC
HOPITAL SAINT ELOI	Professeur	LE QUELLEC	Alain	Médecine Interne	80, avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5	34 295	MONTPELLIER
HOPITAL SUD RENNES	Docteur	DECAUX	Olivier	Médecine Interne	16, boulevard de Bulgarie	35203	RENNES cedex



HOPITAL BRETONNEAU	Docteur	DIOT	Elisabeth	Médecine Interne	2, boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 1	37044	TOURS
HOPITAL CHU GRENOBLE	Docteur	CARRON	Pierre- Louis	Néphrologie	CHU DE GRENOBLE 38 043 GRENOBLE	38043	GRENOBLE
HOPITAL NORD ST ETIENNE	Professeur	CATHEBRAS	Pascal	Médecine Interne	CHU DE SAINT ETIENNE HOPITAL NORD 42055 ST ETIENNE CEDEX 2	42055	SAINT ETIENNE
HOPITAL HOTEL DIEU	Professeur	HAMIDOU	Mohamed	Médecine Interne	Rue Alexis Ricordeau - BP 1005 44035 NANTES CEDEX 01	44035	NANTES
HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LEGOUEST	Docteur	GRAFFIN	Bruno	Médecine Interne	27, avenue Plantière BP90001	57077	METZ Cedex 03
HOPITAL HOTEL DIEU	Docteur	RUIVARD	Marc	Médecine Interne	Boulevard Léon Malfreyt 63000 CLERMONT- FERRAND	63000	CLERMONT FERRAND

HOPITAL CIVIL STRASBOURG	Docteur	ANDRES	Emmanuel	Médecine Interne B	BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	67091	STRASBOURG
HOPITAL CIVIL STRASBOURG	Professeur	POINDRON	Vincent	Médecine Interne A	Place de l'Hôpital - B.P. 426 67091 STRASBOURG CEDEX	67091	STRASBOURG
HOPITAL PASTEUR COLMAR	Docteur	FEDERICI	Laure	Médecine Interne	Secrétariat de Médecine D, 39 avenue de la liberté	68000	COLMAR
HOPITAL SAINT LOUIS	Docteur	BOURGARIT	Anne	Médecine Interne	1 avenue Claude Vellefaux	75475	PARIS cedex 10
HOPITAL BICHAT	Professeur	BORIE	Raphaël	Pneumologie	46, rue Henri- Huchard	75 877	PARIS cedex 18
HOPITAL BICHAT	Professeur	MEYER	Olivier	Rhumatologie	46, rue Henri- Huchard	75 877	PARIS cedex 18
CH NIORT	Docteur	BLANCHARD- DELAUNAY	Claire	Médecine Interne	40, Avenue Charles de Gaulle	79000	NIORT
HOPITAL CHU AVIGNON	Docteur	GOBERT	Pierre	Néphrologie	305, rue Raoul Follereau	84902	AVIGNON cedex 9
HOPITAL JEAN VERDIER	Professeur	FAIN	Olivier	Médecine Interne	Avenue du 14 Juillet	93143	BONDY cedex