

1	Promoteur : CHU de Limoges	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Omnipaque® : 300 mg Iode/ml	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Iohexol	
4	Titre complet de la recherche : Description de l'évolution des concentrations plasmatiques et urinaires de l'iohexol dans une population de patients cirrhotiques. « Etude pilote sur 9 patients »	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Paul CARRIER	
6	Lieux de recherche et centres ² : 1 (CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren, service d'Hépatogastro-Entérologie)	
7	Publications ³ : [en cours]	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : IV
8.1	- date de la première inclusion : 11/02/2019	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 28/08/2019	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> – Décrire l'évolution des concentrations plasmatiques et urinaires de l'iohexol dans une population de 9 patients cirrhotiques à partir de cinétiques riches. <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Calculer la clairance rénale de l'iohexol. – Calculer la clairance plasmatique de l'iohexol. – Construire un modèle de pharmacocinétique permettant d'estimer la clairance rénale à partir de la clairance plasmatique. – Evaluer la concordance entre la clairance plasmatique de l'iohexol obtenue par le modèle et : <ul style="list-style-type: none"> ○ Le DFG estimé par la formule CKD-EPI ○ Le DFG estimé par les formules MDRD4 et MDRD6 ○ Le DFG estimé par la clairance rénale de la cystatine C (Uguen, Jezequel et al. 2016) <p>Déterminer dans le modèle de la clairance plasmatique (cf. objectif 3) les covariables pertinentes pouvant l'influencer. L'ascite ainsi que les stades Child et Meld feront partie des covariables testées.</p>	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Recherche interventionnelle pilote prospective et monocentrique.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 9	
12.2	- nombre de personnes analysées : 9	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Patients atteints de maladie hépatique avancée, dont l'état nécessite une mesure exacte du débit de filtration glomérulaire, avec indication potentielle de transplantation hépatique, avec ou sans ascite.</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients suivis habituellement dans le service d'Hépatogastro-Entérologie et atteints de maladie hépatique avancée, dont l'état nécessite une mesure exacte du débit de filtration glomérulaire, avec indication potentielle de transplantation hépatique, avec ou sans ascite : <ul style="list-style-type: none"> ○ Sans ascite : 3 patients ○ Grade OMS 1 (minime) : ascite uniquement détectable par échographie : 3 patients. ○ Grade OMS 2 (modéré) ou grade OMS 3 (volumineux) : ascite cliniquement significative à l'origine d'une distension symétrique modérée de l'abdomen ou causant une distension abdominale marquée : 3 patients <p>Dans la mesure du possible, différents profils représentatifs de DFG calculés seront inclus. Cependant, ce critère n'est pas déterminant.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans à 70 ans 	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.


⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> - Affiliés à un régime de sécurité sociale - Ayant donné leur consentement éclairé écrit <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active aux produits de contrastes iodés ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition - Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée à l'injection du produit de contraste iodé (Omnipaque) - Patients atteints de thyrotoxicose - Patients asthmatiques - Patient ayant des antécédents de dysthyroïdie - Patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères - Patients atteints de troubles du système nerveux central notamment vasculaires - Patients atteints de phéochromocytome - Patients atteints de myasthénie - Patients porteurs d'une drépanocytose - Patients présentant une maladie auto-immune - Patients traités par metformine - Patients devant avoir une anesthésie le premier jour des prélèvements - Patients devant avoir une injection de produit de contraste iodé pendant l'hospitalisation et dans les deux semaines précédentes. Les injections de gadolinium ne sont pas contre-indiquées - Patients sous tutelle ou curatelle ou en incapacité de donner leur consentement éclairé 																																								
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Omnipaque® : 300 mg Iode/ml. injection d'une dose de charge de 5ml d'iohexol en bolus IV.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nom du traitement</th><th>Type de conditionnement</th><th>Dosage</th><th>N° lot</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14079463</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14112531</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14112531</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14305473</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14432523</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14432523</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14432523</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14432523</td></tr> <tr> <td>Omnipaque 300 mg</td><td>Flacon</td><td>10 ml</td><td>14432523</td></tr> </tbody> </table>	Nom du traitement	Type de conditionnement	Dosage	N° lot	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14079463	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14112531	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14112531	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14305473	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523	Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523
Nom du traitement	Type de conditionnement	Dosage	N° lot																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14079463																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14112531																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14112531																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14305473																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523																																						
Omnipaque 300 mg	Flacon	10 ml	14432523																																						
15	Durée du traitement ⁶ : 24 heures																																								
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA																																								
17	Critère(s) d'évaluation :																																								
17.1	- d'efficacité : NA																																								
17.2	- de sécurité : NA																																								
17.3	- autre(s) :																																								
	<p>Critère d'évaluation principal</p> <ul style="list-style-type: none"> – Courbes de concentrations plasmatiques et urinaires de l'iohexol en fonction du temps. <p>Critères d'évaluation secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Clairance rénale de l'iohexol obtenue par analyse non- compartimentale. – Clairance plasmatique de l'iohexol obtenue par analyse non-compartimentale. – L'évaluation de la performance du modèle sera basée sur sa capacité à prédire les concentrations d'iohexol, exprimée par le biais (%) et la précision (racine de la moyenne des biais au carré = RMSE) entre les concentrations urinaires et plasmatiques prédites et les concentrations urinaires et plasmatiques observées. – Coefficients de corrélations linéaires et nuages de points entre la clairance plasmatique de l'iohexol 																																								

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>estimée par le modèle et les DFG calculés par les différentes méthodes. Des courbes de Bland Altman seront aussi tracées.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evaluation des covariables par régression linéaire multiple et nuages de points (covariables continues) ou Mann Whitney et box plots (covariables catégorielles). Inclusion des covariables caractérisées par un $P < 0.01$ dans le modèle. Recherche des covariables qui vont influencer la relation entre la clairance plasmatique et la clairance rénale : <ul style="list-style-type: none"> ○ grade d'intensité de l'ascite. 2 grades : minime (échographique) ou modéré et volumineux, ○ âge, ○ poids (du jour et H24), ○ sexe, ○ diurèse des 24H, ○ albumine, ○ natriurèse, ○ prise de diurétiques (nature et dose), ○ autres médicaments pouvant influencer le DFG, <p>stigmates biologiques d'insuffisance hépatique ou d'hypertension portale : bilirubine, albumine, INR, phosphatases, score de Child Pugh, score de MELD</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse pharmacocinétique sera réalisée avec le Package Pmetrics (Neely, van Guilder et al. 2012) dans le logiciel R 3.2.4 par méthode non paramétrique.</p> <p>Plusieurs modèles structuraux seront évalués (un, deux ou trois compartiments avec élimination d'ordre 1, modèle avec clairance dépendante du temps) (Woillard, Debord et al. 2017). L'influence des covariables sur les paramètres PK sera ensuite étudiée dans le modèle par mesure du biais, de la précision et du paramètre statistique BIC. Le modèle final sera validé par la méthode des Visuals Predictive Check et des NPDE.</p> <p>La clairance observée à partir des points expérimentaux sera calculée par analyse non-compartmentale dans Pmetrics (=dose/Aire Sous la Courbe, utilisée comme gold standard pour les analyses ultérieures).</p> <p>L'ajustement entre les différentes méthodes d'estimation du DFG, la clairance rénale de l'iohexol et la référence (clairance calculée par analyse non compartmentale) sera réalisé par un calcul du biais, de la précision et par courbes de Bland-Altman.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : NA
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : NA
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Nous concluons ainsi que la clairance plasmatique est probablement précise, moins encombrante et plus faisable que la clairance urinaire de l'iohexol pour mesurer le DFG chez les patients cirrhotiques. Nous avons donc choisi la clairance plasmatique riche comme référence pour l'évaluation du DFG et pour les différentes comparaisons dans cette étude.</p>
20	Date du rapport : 11/06/2020
21	Numéro EudraCT : 2018-002778-35
22	<p>Date de transmission du rapport : 23/06/2020</p> <p>Signature :</p>  <p>Nom / qualité : Mr Arnaud GARCIA, Directeur de la Recherche et de l'Innovation</p>