

« CHUSPAN 2 »

**NOUVELLE STRATEGIE DE TRAITEMENT DE LA POLYANGEITE
MICROSCOPIQUE, DE LA PERIARTERITE NOUEUSE ET DU
SYNDROME DE CHURG-STRAUSS SANS FACTEUR DE MAUVAIS
PRONOSTIC
ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE**

Protocole élaboré par le Centre de référence national « Maladies Rares » Vasculaires nécrosantes et Sclérodermie systémique et par le Groupe Français d'Etude des Vasculaires

Code n° P 060243

PROMOTEUR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par la DCRD Délégation à la Recherche Clinique et au Développement Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75 010 Paris	<u>Chef de Projet</u> : Dr Myriem CARRIER Tel : 01.44.84.17.52 Fax : 01.44.84.17.99
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Professeur Loïc GUILLEVIN Hôpital Cochin Pôle de Médecine U.F. Médecine interne 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75 679 Paris Cedex 14	Tel : 33 .58.41.13.21/20 Fax : 33 1.58.41.14.60 Courriel : loic.guillevin@cch.aphp.fr
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	Docteur Christian PAGNOUX Hôpital Cochin Pôle de Médecine U.F. Médecine interne 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75 679 Paris Cedex 14	Tel : 33 1.58.41.14.61 Fax : 33 1.58.41.29.68 Courriel : christian.pagnoux@cch.aphp.fr
CENTRE DE GESTION	URC Paris Centre GH Cochin - Hôpital Tarnier 89 rue d'Assas 75 006 Paris	Professeur Jean-Marc TRELUYER Tel : 01.58.41.11.82 Fax : 01 58 41 11 83

COORDONNEES DES INTERVENANTS :

STATISTICIEN :

Service de Biostatistique et Informatique Médicale
Responsable : Pr. Joël Coste
Hôpital Cochin
Bâtiment Saint Jaques
27, rue du Faubourg St Jacques
75 679 Paris cedex 14

LABORATOIRE D'ANALYSES CENTRALISEES

INSERM U1016 - Institut Cochin
Responsable : Pr. Luc Mouthon
Hôpital Cochin
Pavillon Gustave Roussy – 4^{ème} étage – Porte 406
8, rue Méchain
75 014 PARIS

COMITE DE PILOTAGE

Pr. Guillevin, Dr Pagnoux, Pr. Coste, M Carrier, M Tequi, Pr. Tréluyer, M Poignant Chef de
Projet URC de l'étude, ARC de l'étude

AGEPS / EP-HP

Unité des Essais Cliniques

Mme Annick TIBI
Mr K. BAGHLY
7, rue du Fer à Moulin
75 221 Paris Cedex 05

RESUME

Titre de l'étude et code	CHUSPAN 2 : Nouvelle stratégie de traitement de la Polyangéite microscopique, de la périartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic Code P 060243
Investigateur coordinateur	Pr. Loïc Guillevin Hôpital Cochin Pôle de Médecine – UF Médecine Interne 27 rue du Faubourg St Jacques 75 014 Paris
Responsable scientifique	Dr Christian Pagnoux Hôpital Cochin Pôle de Médecine – UF Médecine Interne 27 rue du Faubourg St Jacques 75 014 Paris
Objectif principal	Déterminer, au cours de la PAN, de la PAM et du SCS sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0), si l'adjonction d'emblée à la corticothérapie conventionnelle d'un traitement immunosuppresseur par Azathioprine permet d'augmenter le nombre de patients mis en rémission complète (BVAS=0) et de diminuer le nombre de rechutes, sans majorer le nombre des effets secondaires graves.
Objectifs secondaires	Comparer le nombre de patients mis en rémission complète avec le traitement (indépendamment du taux de rechute ultérieur) - Comparer les taux de survie dans chaque bras de traitement - Evaluer le nombre et la gravité des effets secondaires dans chaque groupe de traitement - Evaluer l'efficacité de chacune de ces stratégies de traitement en utilisant des scores validés d'activité de la maladie et d'échelles de qualité de vie (SF36, HAQ, ADL) et de recours aux soins. - Evaluer leur efficacité en terme de réduction des séquelles liées à la maladie en utilisant un score validé, le Vasculitis Damage Index (VDI) - Comparer le nombre de patients devant encore recevoir des corticoïdes malgré ces traitements à la fin de la période de suivi (évaluation de la corticodépendance)
Critères d'inclusion	1/ Patient de sexe masculin ou féminin 2/ Age \geq 18ans 3/ Patient atteint de PAN ou de SCS, nouvellement diagnostiqué(e) (première poussée), avec ou sans ANCA et répondant aux critères de l'ACR 1990 et sans facteur de mauvais pronostic, situation définie par un FFS = 0 4/ Patient atteint de PAM, dont le diagnostic est récent (première poussée) répondant aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill et sans facteur de mauvais pronostic, situation définie par un FFS=0 5/ Patient ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de consentement éclairé 6/ Patient hospitalisé ou suivi en ambulatoire 7/ réalisation d'un examen médical préalable (résultats à

	<p>communiquer au patient)</p> <p>Remarque : une biopsie à visée diagnostic n'est pas exigée pour l'inclusion dans le protocole. Elle est cependant conseillée pour une meilleure certitude diagnostique.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<p>1/ PAN ou SCS dont le FFS \geq 1 (ces patients devront recevoir un traitement associant corticoïdes et cyclophosphamide, selon les recommandations actuelles)</p> <p>2/ Patients atteints de PAN, répondant aux critères de l'ACR mais chez qui des ANCA ont été détectés positifs dans le sérum (si les ANCA ont une spécificités anti MPO en Elisa et que le patient répond aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill de PAM, il sera classé comme ayant une PAM et non une PAN)</p> <p>3/ PAM dont le FFS \geq 1</p> <p>4/ SCS ou PAM présentant une hémorragie intra-alvéolaire cliniquement manifeste, définie par un saignement extériorisé (hémoptysie) et/ou un syndrome de détresse respiratoire.</p> <p>5/ Autre vascularite nécrosante, systémique ou non, selon les classifications de l'ACR et de Chapel Hill (i.e. granulomatose de Wegener, en particulier)</p> <p>6/ Vascularite due à une infection virale (notamment PAN liée au virus de l'hépatite B)</p> <p>7/ Vascularite en rechute</p> <p>8/ Vascularite survenant avant la date anniversaire de 18 ans</p> <p>9/ Malade préalablement traité depuis plus de 21 jours par corticoïdes (seule une corticothérapie par voie inhalée ou une corticothérapie à faible dose < 10 mg/j prescrite depuis plus longtemps pour contrôler la maladie asthmatique sont autorisées chez les patients atteints de SCS) ou recevant déjà un (ou plusieurs) immunosuppresseurs.</p> <p>10/ Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) mais depuis moins de 5 ans</p> <p>11/ Infection évolutive sévère ou justifiant d'un traitement anti-infectieux prolongé (infection par le VIH, le VHC ou le VHB notamment)</p> <p>12/ Patientes enceintes, allaitant ou n'utilisant pas une contraception jugée efficace par l'investigateur (abstinence et/ou contraception orale ou mécanique)</p> <p>13/ Contre-indication(s) aux médicament utilisés (AZA ou corticoïdes). De plus pour les patients prenant de l'Allopurinol, ce dernier devra être interrompu. Si ce n'est pas possible, le patient ne pourra pas être inclus.</p> <p>14/ Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement</p> <p>15/ Patient dément ou non habilité à recevoir , pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé</p> <p>16/ Patient participant à un autre essai thérapeutique</p> <p>17/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou</p>

	ayant droit)
Nombre de patients	52 sujets dans chaque groupe soit 104 sujets au total.
Durée totale de l'étude	5 ans soit 60 mois
Durée de participation de chaque patient	2 ans
Méthodologie	Essai prospectif, randomisé, en double aveugle, multicentrique
Traitements à l'étude	<p>Corticoïdes associés à l'Azathioprine versus corticoïdes associés au placebo</p> <p>Corticoïdes (Prednisone) selon un schéma de décroissance établi, en une prise orale quotidienne, le matin.</p> <p>L'administration d'un bolus de méthylpredisolone est autorisée à la dose de 7.5 à 15 mg/kg/j. Ce bolus peut être, si justifié, renouvelé au 2^{ème} et 3^{ème} jours, soit un total de 3 bolus maximum, répartis sur 3 jours consécutifs.</p> <p>Aazthioprine, per os, à la dose de 2mg/kg/jour, en 2 à 3 prises quotidiennes, augmenté à 3 mg/kg/j au bout de 3 mois en cas de réponse insuffisante (BVAS>6, persistance d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie >1000, de signes cliniques évolutifs – avec FFS=0).</p> <p>Un délai de 27 jours au maximum sera accepté entre le début de la corticothérapie et le début du traitement immunosuppresseur ou du placebo (21 jours de CT autorisés avant inclusion dans l'étude + 6 jours au maximum avant prise du premier comprimé par le patient).</p>
Examens réalisés	<p>1 visite d'inclusion J1 puis des visites tous les 15 jours pendant un mois (J15, J30) puis une visite à M3 et ensuite un suivi trimestriel jusqu'au 12^{ème} mois (M6, M9, M12), une visite à M18 et une visite de fin d'étude à M24.</p> <p>Au-delà de M24, les patients seront suivis de façon semestrielle ou trimestrielle, selon leur état clinique (et/ ou persistance des ANCA pour ceux atteints de SCS ou PAM) jusqu'à la 5^{ème} année après le diagnostic (suivi post-hoc, puis selon un rythme librement choisi par le médecin investigateur en charge du patient)</p> <p>- Visite d'inclusion : J1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vérification des critères d'éligibilité - Proposition de l'essai et recueil du consentement éclairé signé - Examen clinique complet et bilan para clinique comportant au moins les examens suivants : <p>-un bilan biologique comprenant entre autres les signes d'inflammation (NFS, CRP, EPP, fibrinogène),</p> <p>-un bilan biologique recherchant une atteinte rénale (bandelette urinaire, ECBU, créatininémie, protéinurie, et créatininurie),</p> <p>-un bilan immunologique recherchant les ANCA, ionogramme sanguin, CPK, transaminases, calcémie, phosphorémie, albuminémie, glycémie, bilan lipidique, taux des CD4 et CD8,</p>

	<p>-un recueil de sérum pour sérothèque (facultatif) à l'inclusion puis dans l'idéal lors de la rémission et en cas de rechute.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 questionnaires SF36, HAQ et ADL à remplir par le patient <p>- Visites de suivi : J15, J30, M3, M6, M9, M12, M18, M24</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examens biologiques comportant obligatoirement : hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, CRP, transaminases et bandelette urinaire - Autres examens effectués en fonction de la clinique et des résultats de ces premiers examens - Contrôle régulier de l'ECBU et de la protéinurie/créatininurie (sur échantillon ou idéalement sur les urines des 24 heures) au minimum à M3, M6, M12 et M24 - Chez les patients atteints de SCS ou de PAM avec ANCA lors du diagnostic, un contrôle tous les 3 mois des ANCA est conseillé et suffisant (au minimum à M3, M12 et M24) - 3 questionnaires (SF36, HAQ, ADL) à remplir par le patient à J30, M3, M6, M12, et M24 - 1 questionnaire de recours aux soins par le médecin aux mêmes dates à J30, M3, M6, M9, M12, M18 et M24 <p>A la visite J15, l'investigateur remettra au patient le premier carnet de suivi de l'observance (pour 3 mois). Aux visites J15, M6 et M9, ce sera le pharmacien qui remettra au patient avec les coffrets de traitement, les autres carnets de suivi de l'observance (carnet 2 à 4). Il n'y a pas de surcoût, ni d'examen supplémentaires requis spécifiquement pour la Recherche.</p>
<p>Critères d'évaluation principal et secondaires</p>	<p><u>Critère principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients dans chaque bras mis en rémission complète et qui ne rechutent pas durant les 24 mois de l'étude <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients ayant pu être mis en rémission complète (indépendamment du taux de rechute ultérieur) - Nombre de patients décédés dans chaque bras et cause des décès - Nombre d'effets secondaires liés aux traitements dans chacun des bras - Sévérité des effets secondaires, évalués selon la classification de l'OMS (grade 1 à 4) - Nombre de patients recevra encore des corticoïdes à M24 avec précision de la dose - Evaluation du BVAS, score d'activité de la maladie et du VDI, score quantifiant les séquelles liées à la maladie et aux traitements - Evaluation du retentissement sur la qualité de vie, par les échelles HAQ, SF36 et ADL et du recours aux soins

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale
par l'investigateur COORDONNATEUR et le représentant du PROMOTEUR**

Code de la Recherche biomédicale N° **P 060243**

Titre : « CHUSPAN 2 : Nouvelle stratégie de traitement de la Polyangéite microscopique, de la périartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic. Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle. »

Version n°5.0 du 26/02/2010, intégrant les modifications de l'amendement n°4

L'investigateur coordonnateur :

Pr Loïc GUILLEVIN

Hôpital Cochin
Pôle de Médecine
U.F. Médecine interne
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75 679 PARIS Cedex 14

L'investigateur coordonnateur autorise également la diffusion de son identité et de ses coordonnées dans le répertoire des recherches biomédicales.

Date :/...../.....

Signature :

Le promoteur :

Mr Christophe MISSE

Assistance publique – hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Hôpital Saint Louis

75010 PARIS

Date :/...../.....

Signature :

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION.....	10
1.1 REVUE DE LA LITTERATURE	10
A. LES VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES	10
B. PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT DE LA PAM SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC, DE LA PAN ET DU SCS	14
C. TRAITEMENT DE LA PERIARTERITE NOUEUSE ET DU SYNDROME DE CHURG–STRAUSS	17
D. TRAITEMENT DE LA PAM SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC	19
E. AUTRES TRAITEMENTS UTILISES AU COURS DES VASCULARITES SYTEMIQUES	20
1.3 BENEFICES / RISQUES	22
BENEFICES :	22
RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE :	22
1.4 JUSTIFICATION	23
1.5 POPULATION	24
1.6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	24
1.7 DECLARATIONS LEGALES ET ETHIQUES	24
2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE.....	24
2.1 OBJECTIF PRINCIPAL	25
2.2 CRITERE(S) DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	25
2.3 OBJECTIFS SECONDAIRES	25
2.4 CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	26
3. CONCEPTION DE L'ETUDE.....	27
3.1 METHODOLOGIE.....	27
3.2 CALENDRIER	27
3.3 PROCEDURE D'INCLUSION ET DE RANDOMISATION DES PATIENTS	30
3.4 DUREE DE PARTICIPATION.....	32
3.5 DONNEES RECUEILLIES	34
4. FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES D'ESSAI.....	34
4.1 FIN D'ESSAI	38
4.2 ARRETS PREMATURES D'ESSAI.....	34
A) MOTIFS ET DESCRIPTION.....	34
B) PROCEDURES	34
C) CONSEQUENCE	37
5. SELECTION DE LA POPULATION	37
5.1 NOMBRE DE PATIENTS.....	37
5.2 CRITERES D'INCLUSION	37
5.3 CRITERES DE NON-INCLUSION	38
6. TRAITEMENTS	39
6.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE.....	39
6.2 TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS	42
6.4 CONDITIONS DE STOCKAGE DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	44
6.5 CONDITIONS DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX.....	44
6.6 COMPTABILITE / OBSERVANCE/ DEVENIR DES PRODUITS.....	45
6.7 CARTE PATIENT.....	46
7. EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	46
8 EVALUATION DE LA SECURITE	49
8.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE.....	49
8.2 METHODES ET CALENDRIER	50
8.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	50
8.4 CONDUITE A TENIR PENDANT ET APRES L'ETUDE.....	52
9. ANALYSE STATISTIQUE.....	53
9.1 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES ET METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES	53
9.2 NOMBRE DE PATIENTS / SUJETS NECESSAIRES	54
9.3 FAISABILITE	54
10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	55
11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	56
11.1 PROCEDURES DE MONITORING	56
11.2 TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION	57
12. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	58
12.1 TEXTES EN VIGUEUR	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
12.2 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS	58
12.3 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	59
12.4 MODIFICATIONS	59

12.5 DECLARATION CNIL	60
12.6 NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	60
12.7 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	61
13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	61
14. FINANCEMENT ET ASSURANCE	62
14.1 ASSURANCE	62
14.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE.....	62
15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	62
ANNEXE I - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXE II - BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.67
ANNEXE III - QUESTIONNAIRE DE SANTE SF36	75
ANNEXE IV - ECHELLE D'EVALUATION DES CAPACITES FONCTIONNELLES HAQ.....	70
ANNEXE V - ECHELLE D'ACTIVITES INSTRUMENTALES DE LA VIE COURANTE (IADL)	72
ANNEXE VI - QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE RECOURS AUX SOINS	80
ANNEXE VII - SEQUELLES LIEES A LA VASCULARITE (VDI – VASCULITIS DAMAGE INDEX)	74
ANNEXE VIII - FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	82
ANNEXE IX - CRITERE D'EVALUATION DE LA TOXICITE SELON L'OMS	84
ANNEXE X - FORMULAIRE D'ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE AVEC MONITORING	86
ANNEXE XI - GRILLE DES EIGS ETABLIE PAR LE SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE	87
ANNEXE XII- LISTE DES EI CONNUS DE L' AZATHIOPRINE ET DES CORTICOÏDES	88
ADDENDUM AU PROTOCOLE : LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS	

1. INTRODUCTION

Les traitements de la périartérite noueuse (PAN), de la polyangéite microscopique (PAM) et du syndrome de Churg-Strauss (SCS) sont de mieux en mieux codifiés, notamment grâce aux travaux conduits par le groupe français d'étude des vascularites (GFEV) et plus récemment par ceux du groupe européen d'étude des vascularites (EUVAS). De premières recommandations thérapeutiques ont été émises à partir des résultats de l'étude CHUSPAN I, menée par le GFEV entre 1995 et 2003, pour les patients atteints de PAN non liée à une infection par le virus de l'hépatite B ou de SCS avec [1, 2] ou sans facteur de mauvais pronostic [3, 4, *soumis pour publication*], ainsi que pour ceux atteints de PAM sans facteur de mauvais pronostic. Toutefois, malgré ces progrès, détaillés plus loin, un certain nombre de questions thérapeutiques restent posées, aussi bien sur la durée et l'intensité optimales des traitements, en particulier pour les formes initialement défavorables, parfois fulminantes, que sur les moyens de prévention des rechutes.

Dans la continuité du protocole CHUSPAN I, nous proposons ici une nouvelle étude thérapeutique qui aura donc pour but de déterminer le traitement le plus efficace et le plus adapté dans la prévention des rechutes de la PAN, du SCS et de la PAM sans facteur de mauvais pronostic, qui repose à présent sur les corticoïdes seuls. Ce nouveau protocole permettra d'établir des recommandations thérapeutiques définitives dans l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs conventionnels au cours de ces vascularites nécrosantes. De nouveaux traitements sont actuellement à l'étude (anti-TNF- α et anti-CD20 par exemple), mais même si leur intérêt se confirme dans les formes de mauvais pronostic et/ou réfractaires, leur coût risque probablement de limiter leurs prescriptions, du moins dans un premier temps.

Avant de décrire en détail l'étude que nous voulons mener, nous allons faire le point sur le traitement de ces vascularites nécrosantes primitives, tel qu'il est actuellement recommandé, en détaillant les résultats du protocole CHUSPAN I d'où découlent nos nouvelles propositions thérapeutiques.

1.1 Revue de la littérature

A. LES VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES

Les vascularites nécrosantes systémiques constituent un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels et veineux qui aboutit à une altération de la paroi vasculaire, la constitution de sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale. Ces vascularites sont classées en fonction de paramètres cliniques et histologiques, selon le type (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et/ou d'un granulome extravasculaire) et la taille des vaisseaux atteints [5]. Les vascularites des gros vaisseaux affectent l'aorte et ses branches de division (artérite temporelle giganto-cellulaire de Horton et artérite de Takayasu) ; celles des vaisseaux dits de petit calibre touchent les capillaires et vaisseaux pré- et post-capillaires (granulomatose de Wegener, SCS, PAM, pour les principales) ; vaisseaux de moyen calibre,

occupant une position intermédiaire (PAN et maladie de Kawasaki). Les vascularites systémiques engagent souvent le pronostic vital, notamment les formes multiviscérales ou de localisations particulières, ou encore du fait de complications liées aux traitements. La physiopathologie de ces différentes vascularites, et par conséquent leur prise en charge thérapeutique, diffèrent, mais la PAN, le SCS et la PAM dans leur formes dites de bon pronostic sont traitées selon les mêmes recommandations initiales. C'est pour cette raison que nous les avons déjà regroupées dans le protocole CHUSPAN I et celui que nous envisageons.

A.1. PERIARTERITE NOUEUSE

La PAN est une vascularite nécrosante qui fut décrite pour la première fois par Küssmaul et Maier en 1866 [6]. Cette vascularite nécrosante affecte de façon segmentaire les artères de moyen calibre. C'est la seule vascularite nécrosante dont une cause a pu être identifiée, puisqu'un certain nombre de cas sont liés à une infection par le virus de l'hépatite B. De façon plus anecdotique, d'autres étiologies infectieuses, et en particulier virales, ont pu être mises en évidence. En France, la prévalence de la PAN est de 34 / million d'habitants [7], mais son incidence diminue depuis une dizaine d'années, essentiellement depuis la mise en place des stratégies de dépistage et de vaccination contre le virus de l'hépatite B. La PAN touche aussi bien les hommes que les femmes et peut survenir à tout âge, mais avec une prédominance entre 40 et 60 ans.

Les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) reprennent les principales manifestations de la maladie (**tableau 1**). L'état général est habituellement altéré dans les formes systémiques. Des myalgies sont signalées par la moitié des patients. Une neuropathie périphérique est présente dans 50 à 75 % des cas [8, 9], de façon la plus caractéristique sous la forme d'une multinévrite, entraînant un déficit sensitivo-moteur asymétrique, prédominant aux jambes et tout particulièrement dans le territoire du nerf sciatique poplité externe ou interne. Les atteintes neurologiques centrales sont plus rares, observées dans 3 à 38 % des cas [8, 10], mais constituent un élément de mauvais pronostic, de même que l'atteinte cardiaque, signalée chez 6 à 57 % des patients [11] et les atteintes digestives sévères, telles que les hémorragies digestives ou les perforations intestinales, rapportées chez 2 à 50 % des patients [12]. Des manifestations cutanées sont fréquentes, notées dans 20 à 60 % des cas [13], à type principalement de purpura vasculaire nécrotique, de nodules sous-cutanés ou de livedo. L'atteinte rénale de la PAN est la conséquence d'une néphropathie vasculaire, responsable d'hypertension artérielle dans 40% des cas, voire d'insuffisance rénale, de mauvais pronostic [14]. L'angiographie coelio-mésentérique peut mettre en évidence des microanévrismes siégeant sur les artères rénales et/ou digestives dans 40 à 62 % des cas [15, 16], très évocateurs du diagnostic de PAN. La confirmation diagnostique de PAN repose idéalement sur une preuve histologique, généralement par une biopsie neuro-musculaire ou parfois cutanée.

Tableau 1. Périartérite noueuse. Critères de l'American College of Rheumatology (1990) [17].
Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2% et une spécificité de 86%.
Amaigrissement > 4kg
Livedo reticularis
Douleur ou sensibilité testiculaire
Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
Mono- ou polyneuropathie
Pression diastolique > 90 mmHg
Insuffisance rénale (urée > 400 mg/l ou créatininémie > 15 mg/l)
Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)
Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)
Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

A.2. SYNDROME DE CHURG–STRAUSS

Le SCS, parfois appelé angéite granulomateuse allergique, est une vascularite systémique qui n'a été différenciée de la PAN qu'en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss [18]. Histologiquement, les lésions affectent les vaisseaux de petit calibre, sièges d'un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles et d'une nécrose pariétale, associée à la présence dans différents organes d'une infiltration tissulaire par des polynucléaires éosinophiles et des granulomes à cellules épithélioïdes et à cellules géantes. En France, la prévalence du SCS est estimée à 10,7 / million d'habitants [7]. Le SCS peut être diagnostiqué à tout âge, avec un pic de fréquence entre 30 et 50 ans, et une légère prédominance masculine (55%).

La physiopathogénie du SCS est inconnue bien que la responsabilité d'antigènes inhalés ou de certaines stimulations antigéniques (désensibilisation, vaccinations) ait été suggérée par plusieurs observations [19]. Le SCS est en pratique associé à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez 35 à 40% des patients, de type P-ANCA et de spécificité anti-myéloperoxidase (anti-MPO) dans plus de 90% des cas [20].

Cliniquement, le SCS se manifeste par un asthme quasi constant, qui précède habituellement les signes systémiques de quelques années (8.9 ± 10.9 ans dans une étude du GFEV [21]), associé à des anomalies

radiologiques pulmonaires dans 38 à 70% des cas (opacités et/ou infiltrats alvéolaires localisés non systématisés, uni- ou bilatéraux et labiles, ayant tendance à régresser spontanément ou après traitement) et à une hyperéosinophilie sanguine, fluctuante mais presque constante, et dans la plupart des cas supérieure à 1.000/mm³. Des critères de classification ont également été proposés par l'ACR en 1990 (**tableau 2**) [22].

Tableau 2. Syndrome de Churg–Strauss. Critères de l'American College of Rheumatology (1990) [22].
Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99.7%.
Asthme
Eosinophilie sanguine > 10%
Mono- ou polyneuropathie
Infiltrats pulmonaires labiles
Douleur ou opacité sinusienne
Présence d'un infiltrat à polynucléaires éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Une rhinite allergique et/ou une sinusite maxillaire sont fréquentes (70%) à la phase initiale de la maladie, qui n'ont pas le caractère destructeur observé au cours de la granulomatose de Wegener. Une neuropathie périphérique, là encore principalement une multinévrite, est fréquemment constatée aux membres inférieurs chez 50 à 75% des patients, secondaire à une vascularite des vasa nervorum. Les manifestations cutanées du SCS sont polymorphes et très fréquentes, présentes chez 40 à 70% des patients, en particulier un purpura vasculaire, un livedo reticularis, des lésions d'allure urticarienne ou des nodules sous-cutanés pouvant correspondre à des granulomes extravasculaires. L'atteinte cardiaque dont la fréquence varie dans la littérature entre 15 et 85% des cas est la première cause de mortalité spécifique au cours du SCS. On observe une péricardite chez 25% des patients et/ou une atteinte myocardique dans 25% cas, en particulier chez ceux n'ayant pas d'ANCA (49% vs 12%) [20]. L'atteinte rénale est rare au cours du SCS, notée chez 17% des patients de la série française [21], en rapport avec une atteinte glomérulaire, qui semble, elle, être associée à la présence de P-ANCA [20].

A.3. POLYANGEITE MICROSCOPIQUE

Initialement appelée PAN microscopique, la PAM est reconnue comme une entité à part entière au sein des vascularites des petits vaisseaux, depuis la nomenclature de Chapel Hill publiée en 1994 [5]. La PAM est

une vascularite nécrosante affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles), pouvant atteindre exceptionnellement les artères de moyen calibre, et dont l'atteinte rénale est une glomérulonéphrite nécrosante. Une capillarite pulmonaire peut être présente. Elle est également caractérisée histologiquement par l'absence de granulome extravasculaire.

En France, la prévalence de la PAM est estimée à 25,1 / million d'habitants [7]. L'âge médian au diagnostic est de 50 ans, avec un sexe ratio H/F de 1 à 1,8. L'atteinte rénale et l'atteinte pulmonaire (hémorragie alvéolaire) sont les deux éléments cliniques qui distinguent le plus la PAM de la PAN. L'atteinte rénale correspond à une glomérulonéphrite nécrosante rapidement progressive (dite pauci-immune car avec peu ou pas de dépôts immuns), avec une distribution segmentaire des lésions et la présence de croissants glomérulaires, liés à une prolifération extra-capillaire, dans plus de 60% des cas. Les manifestations cutanées et/ou neurologiques périphériques sont fréquentes (35–62% et 13–58%, respectivement) et peuvent être isolées et/ou inaugurales. Des ANCA de type anti-MPO sont retrouvés dans le sérum de 50 à 80% des patients atteints de PAM (185).

B. PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT DE LA PAM SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC, DE LA PAN ET DU SCS

Les principes du traitement des patients atteints de vascularite sont de mieux en mieux codifiés aujourd'hui. L'intensité du traitement initial, permettant d'obtenir une réponse complète, sinon la rémission, doit être adapté à la vascularite en cause, à sa sévérité clinique, mais aussi au terrain sous-jacent (patients âgés, présence de certaines atteintes imposant un traitement particulier, éventuellement chirurgical...). Une fois la rémission obtenue, le risque de rechute ultérieure peut imposer la prescription d'un traitement d'entretien, toujours en fonction de la maladie concernée et du terrain sous-jacent.

B.1. EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA MALADIE

Des scores pronostiques et de surveillance ont été établis afin de définir la sévérité de la maladie, et qui permettent ainsi de guider les choix thérapeutiques. Le Five Factor Score (FFS) est un score pronostique, corrélé au taux de mortalité des patients atteints de PAN, de PAM ou de SCS [14 , 23] (**tableau 3**). Le

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS – cf. *Annexe II*)[24] est un score d'évaluation d'activité de la maladie établi pour le suivi des malades, mais dont la valeur pronostique n'a pas été validée.

Tableau 3. Le Five Factor Score (FFS) [14]

Protéinurie > 1 g/24 h

Créatininémie > 140 µmoles/l

Atteinte gastrointestinale spécifique de la vascularite

Atteinte spécifique du système nerveux central

Cardiomyopathie spécifique

Un point est attribué à chaque manifestation clinique ou signe biologique présente au diagnostic

La mortalité à 5 ans est de :

12% lorsque le FFS = 0

25% lorsque le FFS = 1

50% lorsque le FFS ≥ 2

Les patients atteints de PAN, PAM ou SCS sans facteur de mauvais pronostic (FFS = 0) peuvent être traités dans un premier temps par corticoïdes seuls, en réservant l'indication des immunosuppresseurs à ceux dont la maladie n'est pas rapidement contrôlée, s'aggrave ou rechute sous corticoïdes. Par contre, en présence d'un ou plusieurs de ces facteurs de mauvais pronostic (FFS ≥ 1) au moment du diagnostic, il faudra associer d'emblée les corticoïdes et un immunosuppresseur, en premier lieu le cyclophosphamide [23].

B.2. QUELQUES ASPECTS ESSENTIELS DU TRAITEMENT

Le traitement immunosuppresseur et la corticothérapie favorisent la survenue de complications iatrogènes, notamment infectieuses, telle que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*P. carini*) nécessitant une prophylaxie par le cotrimoxazole selon le chiffre de lymphocytes CD4 circulants [25, 26]. L'ostéoporose cortisonique doit être prévenue par les bisphosphonates et le calcium, dès que la corticothérapie est débutée. Les traitements physio- et kinésithérapeutiques sont également nécessaires chez les malades présentant une neuropathie périphérique. La pression artérielle doit être contrôlée, avec prescription, lorsque nécessaire,

d'antihypertenseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion par exemple lorsque l'hypertension artérielle est la conséquence d'une glomérulopathie. Une perte importante et rapide de poids justifie une nutrition parentérale. Bien que l'amaigrissement n'ait pas été démontré, jusqu'à présent, comme étant un facteur de mauvais pronostic, un bon état général est toujours préférable, et limite la survenue des infections. En cas d'angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque, des investigations, comme une coronarographie, pourront être utiles afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et définir la responsabilité de la vascularite ou d'autres causes, comme l'athérosclérose.

Chez les patients âgés, des complications iatrogènes, essentiellement infectieuses, surviennent dans 68% des cas, et représentent une cause majeure de mortalité [27]. Un « allègement » du traitement (diminution de doses, prescription de corticoïdes seuls sans immunosuppresseur associé dans un premier temps...) est fréquemment effectué dans cette population, mais qui peut rapidement devenir insuffisant pour contrôler la maladie. Nous avons débuté en Juin 2005 un protocole thérapeutique spécifiquement dévolu à la thérapeutique de ces vascularites nécrosantes survenant au-delà de 65 ans (CORTAGE, PHRC 2004, promoteur AP-HP).

B.3. EVOLUTION

La durée du traitement et son intensité doivent également être adaptées au risque de rechute de la maladie concernée. Le taux de rechute des vascularites nécrosantes varie de 5% pour la PAN due au virus de l'hépatite B (VHB), à 23,4% pour le SCS [28] et 34% pour la PAM. Les résultats de l'étude CHUSPAN I montrent un taux de rechute situé entre 21 et 45% chez les patients atteints de PAN ou de SCS, variables selon les bras de traitement et la sévérité de la maladie (détaillé plus loin). A titre de comparaison, le taux de rechute est de plus de 50% au cours de la granulomatose de Wegener [28, 29]. Dans des études précédemment publiées [14, 23, 30] et s'adressant aux malades atteints de PAN ou SCS sans critère de sévérité, nous avons observé un taux de rechute de 15–25% sous ou après traitement associant corticoïdes et cyclophosphamide, mais au prix d'un nombre important d'effets secondaires chez 45–60% d'entre eux. Ces résultats justifient que la corticothérapie soit prescrite seule en première intention chez ces malades sans facteur de mauvais pronostic, en réservant l'association à des immunosuppresseurs aux formes résistantes

et/ou aux rechutes de la maladie. Le SCS présente de plus la particularité de nécessiter fréquemment la prise prolongée d'une faible dose de corticoïdes, dans la mesure où l'asthme ne disparaît pas une fois la poussée d'angéite contrôlée.

C. TRAITEMENT DE LA PERIARTERITE NOUEUSE ET DU SYNDROME DE CHURG–STRAUSS

Le traitement de la PAN est différent selon que la maladie est primitive ou secondaire à une infection par le VHB. Le traitement du SCS se calque, du moins actuellement, sur celui de la PAN non liée à un agent infectieux.

C.1. TRAITEMENT DE LA PAN DUE AU VIRUS DE L'HEPATITE B ET DES AUTRES PAN VIRALES

En cas d'infection virale, une approche thérapeutique spécifique doit être choisie. Le traitement « standard », c'est-à-dire l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, risque en effet de stimuler la réplication virale et d'aggraver l'évolution des hépatites chroniques. La stratégie thérapeutique recommandée aujourd'hui combine une corticothérapie initiale et brève, permettant de contrôler les manifestations les plus sévères liées à la vascularite, puis son arrêt brutal facilitant la séroconversion [31], des antiviraux (vidarabine autrefois, puis interféron α et lamivudine...), et des échanges plasmatiques, visant à épurer les immun-complexes pathogènes circulants produits en excès d'antigènes viraux. D'autres étiologies infectieuses ont été décrites au cours de la PAN mais restent peu fréquentes, qui justifient une approche thérapeutique comparable [32].

C.2. TRAITEMENT DE LA PAN NON LIEE A UNE ETIOLOGIE INFECTIEUSE ET DU SCS

Notre précédent protocole, CHUSPAN I, s'intéressait aux PAN sans marqueurs du virus de l'hépatite B et au SCS, ainsi qu'à la PAM sans facteur de mauvais pronostic,. Cette étude a été menée de façon prospective, randomisée et multicentrique et se proposait de déterminer : 1) dans les formes de bon pronostic initial (PAN, SCS et PAM), le pourcentage de patients chez qui un immunosuppresseur était nécessaire, en raison

d'une aggravation ou d'une rechute sous, ou après corticothérapie, et dans ces cas 2) quel était l'immunosuppresseur le mieux toléré et le plus efficace, en comparant 6 bolus de cyclophosphamide vs. 6 mois d'azathioprine; 3) dans les formes de mauvais pronostic (PAN et SCS), la durée optimale du traitement par bolus cyclophosphamide, en comparant 6 vs. 12 bolus en termes d'efficacité et de tolérance. Les premières inclusions dans ce protocole ont eu lieu en Février 1994 et les dernières en Août 2003. Cent soixante dix-neuf patients (124 PAN ou PAM, 75 SCS) ont été inclus dans le bras « bon pronostic » (parmi 265 patients proposés pour inclusion), et 110 patients (62 PAN ou MPA, 48 SCS) dans le bras « mauvais pronostic » (parmi 138 patients proposés pour inclusion). Entre l'année d'ouverture du protocole en 1993 et 2003, le rythme des inclusions a doublé illustrant la couverture croissante au niveau national du réseau de praticiens participant aujourd'hui aux différents protocoles conduits par le GFEV. Les résultats de cette étude ont montré que dans la PAN, le SCS et la PAM sans facteur de mauvais pronostic, une corticothérapie seule est efficace dans 50 à 60% des cas pour contrôler de façon durable la maladie (5 ans de suivi). La corticothérapie seule reste donc à ce jour le traitement de référence des PAN, SCS et MPA sans facteur de mauvais pronostic.

C.2.1. Corticoïdes

Le traitement initial de la PAN sans infection par le virus de l'hépatite B et du SCS comprend une corticothérapie initiale à forte dose. La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg/kg/jour. Elle peut être parfois précédée, selon la gravité, d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/jour). Après un traitement initial de trois à quatre semaines, les corticoïdes doivent être diminués mais les habitudes thérapeutiques varient selon les équipes. Le groupe européen de l'EUVAS recommande des doses plus faibles que celles prescrites en France. Les résultats cliniques sont comparables, quel que soit le mode de décroissance de la corticothérapie et, avec l'expérience, il semble inadapté de continuer à prescrire, en France, les corticoïdes à de fortes doses et de façon prolongée. Lorsque la prednisone est associée au cyclophosphamide, la diminution de la dose de corticoïdes pourrait être plus rapide réduisant ainsi le risque de complications, en particulier infectieuses.

Les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée sont bien connus aujourd'hui, tant sur le versant endocrinien, métabolique ou osseux que cardio-vasculaire et restent une préoccupation constante dans la prise en charge et le suivi de ces patients.

C.2.2. Cyclophosphamide

La prescription ou non d'immunosuppresseurs, et de cyclophosphamide en premier lieu, repose sur l'utilisation du score pronostique FFS, élément clé de la décision thérapeutique (*cf. Paragraphe B.1*). La forme orale est prescrite par certaines équipes [29, 33] à raison de 2 mg/kg/jour, dose qui peut être adaptée à la réponse thérapeutique, et doit l'être en cas de survenue d'effets secondaires ou chez le sujet âgé. Nous avons proposé, avec d'autres équipes, l'utilisation des bolus de cyclophosphamide [34], toutes les 4 semaines à la dose de 0,5 à 0,7 g/m². En fait, que le cyclophosphamide soit prescrit par voie intraveineuse ou orale, les deux modalités d'administration permettent, à court terme, d'obtenir un même taux de rémission [34].

Les fortes doses de cyclophosphamide peuvent être délétères chez les malades en insuffisance rénale et l'ajustement de la dose à la fonction rénale est nécessaire également. Une hydratation importante est indispensable, complétée par la prescription de MESNA, administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide quand la voie IV est choisie. Ces mesures préviennent la cystite hématurique et probablement le risque de cancer de la vessie. Une des autres conséquences de l'administration du cyclophosphamide est l'augmentation, démontrée chez les patients atteints de granulomatose de Wegener, du risque de cancer vésical, multiplié par 33 ; de lymphome, multiplié par 11 ; ou de tumeur solide, multiplié par 2,4 [29].

D. TRAITEMENT DE LA PAM SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC

Tandis que les patients atteints de PAM avec facteur(s) de mauvais pronostic doivent être traités comme ceux atteints de granulomatose de Wegener, ceux n'ayant aucun de ces facteurs peuvent être contrôlés et être mis en rémission par une corticothérapie seule en première intention, au même titre que ceux atteints de PAN ou de SCS sans facteur de mauvais pronostic. L'analyse rétrospective que nous avons réalisée [23] et

l'essai thérapeutique que nous avons conduit [1] montrent que seules les formes graves de la maladie relevaient d'une association de corticoïdes et de cyclophosphamide.

E. AUTRES TRAITEMENTS UTILISES AU COURS DES VASCULARITES SYTEMIQUES

E.1. LES IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines intraveineuses ont été essentiellement employées chez les malades atteints de vascularites avec ANCA et en rechute. Les résultats obtenus montrent une réelle efficacité de ce traitement qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA [35], ce qu'une étude prospective conduite par le GFEV a confirmé [36]. Les immunoglobulines intraveineuses sont administrées à la dose de 2 g/kg chaque mois. La dose est délivrée en 2 jours avec une bonne tolérance habituelle mais qu'il est préférable de répartir sur 4 jours chez les malades souffrant d'insuffisance rénale.

E.2. LES ECHANGES PLASMATIQUES

Pusey [37] avait montré un bénéfice des EP sur la fonction rénale chez les patients atteints de vascularites avec ANCA, alors que d'autres équipes ne constataient pas les mêmes résultats [38]. Les résultats préliminaires d'un protocole de l'EUVAS (MEPEX), testant les échanges chez les patients ayant une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$, montrent qu'ils permettent de réduire significativement le nombre de malades dialysés à 3 mois et 12 mois, mais sans bénéfice en terme de survie (résultats non publiés).

E.3. AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ET NOUVEAUX MEDICAMENTS

L'azathioprine est le traitement d'entretien recommandé de première intention au cours de la granulomatose de Wegener, et de la PAM avec facteur de mauvais pronostic, dès que la rémission a été obtenue avec l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide [33]. Après sa conversion en 6-mercaptopurine, l'azathioprine exerce des effets cytotoxiques en inhibant la synthèse, l'incorporation et la réparation des bases puriques des bras d'ADN, en particulier au niveau des lymphocytes, surtout B. Son métabolisme et son élimination hépatique utilisent la xanthine oxydase. Certains médicaments inhibent cette voie, comme

l'allopurinol, avec des risques d'accumulation toxique des dérivés de l'azathioprine en conséquence. La dose habituelle est de 2 à 3 mg/kg/jour. La durée optimale du traitement d'entretien n'est pas encore bien définie, mais doit au moins être de 12 mois, du moins au cours de la granulomatose de Wegener. Il est efficace, bien toléré et induit nettement moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide. Parmi les effets indésirables les plus connus, on note des nausées et vomissements, des cytopénies dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement, une cholestase hépatique et un risque d'hépatite toxique, qui impose une surveillance régulière du bilan hépatique. Des cas d'allergie ou d'hypersensibilité ont également été rapportés, imprévisibles, mais n'engageant habituellement pas le pronostic vital. A long terme, des cas de carcinomes épidermoïdes et de lymphomes ont été décrits chez les patients transplantés rénaux sous azathioprine, en plus de leurs autres traitements anti-rejet.

Le méthotrexate est également un traitement d'entretien possible au cours de la PAM ou de la granulomatose de Wegener [39]. La dose hebdomadaire est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide malgré quelques résultats encourageants. Il peut être responsable d'un certain nombre d'effets secondaires: toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire parfois sévère, allergie etc.

L'interféron alpha a été proposé pour le traitement de certains SCS résistants aux corticoïdes et/ou rechutant malgré l'association aux immunosuppresseurs classiques, avec quelques bons résultats, mais qui restent pour la plupart anecdotiques [40] et avec une tolérance assez médiocre [41].

D'autres médicaments sont parfois prescrits mais sans qu'aucune étude contrôlée n'ait pu confirmer leur intérêt. La ciclosporine A [42] a été efficace chez quelques malades mais ne doit pas être utilisée, à notre avis, en première ni en seconde ligne. De nouveaux médicaments, comme le mycophénolate mofétil [43], la deoxyspergualine ou le léflunomide [44] ont été essayés chez des patients atteints de granulomatose de Wegener, avec des premiers résultats encourageants, en traitement d'entretien. Les anti-TNF α peuvent également être proposés en traitement de rattrapage au cours des vascularites ne répondant pas ou échappant à des associations de corticoïdes et de plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Dans une étude pilote [45], tous nos patients avaient pu être mis en rémission. Pour le moment, nous ne savons pas si ces résultats se confirmeront à long terme. Un anti-CD20, le rituximab, a été utilisé avec succès dans le traitement de la

maladie de Wegener [46]. Les anti-TNF α et anti-CD20 sont évalués prospectivement par le GFEV dans les rechutes des vascularites associées aux ANCA (protocole RATRAP). Un essai thérapeutique testant l'étanercept en traitement d'entretien dans la granulomatose de Wegener [47] montre toutefois l'absence d'efficacité de cet anti-TNF α dans cette indication précise, et souligne la survenue de cancers solides dans le groupe traité par etanercept.

1.3 Bénéfices / risques

Bénéfices :

- L'association d'emblée de corticoïdes et d'azathioprine pourrait réduire d'au moins 25% le taux d'échecs, de rechutes et/ou de corticodépendance au long cours des patients atteints de PAN, SCS ou PAM sans facteurs de mauvais pronostic, par rapport au traitement classique actuel par corticoïdes seuls.
- Les autres paramètres pourraient en conséquence être également améliorés : qualité de vie, diminution du recours aux soins liés à l'activité persistante de la maladie, réduction des séquelles.
- Réduction de la corticodépendance et de la dose cumulée de corticoïdes dans le bras testé, impliquant une possible réduction du taux d'effets secondaires liés à la corticothérapie prolongée.

Risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche :

- Toxicité de la corticothérapie prolongée, comparable a priori pour les 2 groupes puisque le schéma initial proposé est strictement identique (risques qui pourraient être moins importants dans le bras azathioprine évalué, s'il permet de réduire la corticodépendance ultérieure). Cette corticothérapie est le traitement classique actuel (pas de risque supplémentaire).
- Toxicité liée à l'azathioprine (*cf. Annexe XIV*). Dans les protocoles déjà effectués dans les formes graves des vascularites, ce traitement par azathioprine et corticoïdes est celui de référence en entretien, en relais du cyclophosphamide, du fait de son excellente tolérance habituelle. La survenue d'une intolérance digestive (chez 5% des patients) ou hépatique (cytolyse biologique modérée et réversible à l'arrêt du

traitement chez 7%) peut notamment survenir chez ces patients (seules raisons d'arrêt de l'azathioprine dans un protocole récent du GFEV – WEGENT).

1.4 Justification

Les résultats de l'étude « CHUSPAN I, formes de bon pronostic » ont été analysés [3, 4] et sont en cours de publication. Sous corticothérapie initiale seule, 31% des patients présentent une rechute ou aggravation après 12 mois de suivi, chiffre qui atteint 45% après 5 ans de suivi moyen par rapport au diagnostic (42% pour les patients atteints de PAN ou PAM, 52% pour ceux atteints de SCS). L'adjonction d'emblée d'un immunosuppresseur à cette corticothérapie pourrait diminuer ce taux de rechute ou d'échec. Le cyclophosphamide diminue en effet de 25% le taux de rechute à 5 ans, mais au prix d'un taux non acceptable d'effets secondaires (chez plus de 60% des patients)[48]. La prescription d'un immunosuppresseur moins toxique comme l'azathioprine pourrait donc être justifiée, s'il permet de diminuer ce taux de rechute, d'échec mais aussi de corticodépendance, notamment chez les patients atteints de syndrome de Churg–Strauss. Les voies orales d'administration des corticoïdes (avec éventuels bolus IV initiaux) et de l'azathioprine sont les voies habituelles. La durée de la corticothérapie est basée sur les recommandations des groupes d'experts européens actuels et sur les derniers protocoles européens dans le domaine des vascularites. La durée de cette corticothérapie est maintenant de plus en plus courte. La durée du traitement par azathioprine est habituellement d'un an au minimum dans toutes les maladies auto-immunes pour lesquelles il est utilisé. La durée de 12 mois est définie arbitrairement, comme minimale. Selon les résultats de l'étude (nombre de rechutes après arrêt), il faudra voir si sa prolongation au delà peut être nécessaire et utile, sans risque. A l'inverse, en l'absence de démonstration à ce jour, il ne semble pas justifié d'exposer les patients à un traitement d'emblée de 2 ans, par exemple, comme cela est fait pour les autres vascularites avec facteurs de mauvais pronostic.

L'hypothèse à tester sera donc une augmentation grâce à cette association d'emblée de corticoïdes et d'azathioprine du nombre de patients dans chaque bras mis en rémission complète et qui ne rechutent pas durant les 24 mois de l'étude (12 mois de traitement et 12 mois de suivi). L'hypothèse statistique, basée sur les résultats de l'étude CHUSPAN I précédente, suppose une réduction du taux d'échecs et de rechutes dans

le bras traité par la combinaison de corticoïdes et d'azathioprine de 25% (diminution du taux d'échec ou de rechutes de 40% à 15%).

1.4 Population

Patients atteints de PAN, PAM ou de SCS sans facteur de mauvais pronostic (FFS = 0).

1.6 Références bibliographiques

Cf. Références bibliographiques Annexe I

1.7 Déclarations légales et éthiques

L'étude sera conduite conformément :

- à la version actualisée du protocole
- à la version actualisée de la Déclaration d'Helsinki
- aux lignes directrices des Bonnes Pratiques Cliniques françaises, version du 30 novembre 2006.

2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE

Le protocole CHUSPAN 2 s'adresse aux patients atteints de PAM, de SCS ou de PAN récemment diagnostiqué(e) et sans facteur de mauvais pronostic, selon le FFS (néphropathie, atteinte digestive, cardiomyopathie et/ou atteinte du système nerveux central spécifiquement liée(s) à la vascularite). A ce jour, le traitement recommandé chez ces patients est une corticothérapie seule. Les immunosuppresseurs ne sont associés qu'en cas d'échec de ce traitement ou de rechute, situation qui concerne malgré tout 40% des patients, après 5 ans de suivi (résultats de l'étude CHUSPAN I). Avant que le traitement des formes dites de « bon pronostic » ne soit distingué de celui des formes avec facteurs de mauvais pronostic [14, 30], la plupart des patients étaient traités d'emblée par l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Chez ceux sans facteur de mauvais pronostic, le taux d'échec ou de rechutes était de 15 à 20% avec ce traitement,

mais au prix d'effets secondaires chez 40–60% d'entre eux, non acceptables en regard du bon pronostic de ces formes avec un score FFS = 0.

Les objectifs du protocole CHUSPAN 2 seront de déterminer si l'adjonction aux corticoïdes d'emblée d'un traitement immunosuppresseur moins toxique, l'azathioprine, est susceptible de diminuer le nombre de rechutes et leur sévérité.

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est de déterminer, au cours de la PAN, de la PAM et du SCS sans facteur de mauvais pronostic (FFS = 0), si l'adjonction d'emblée à la corticothérapie conventionnelle d'un traitement immunosuppresseur par azathioprine permet d'augmenter le nombre de patient mis en rémission complète (BVAS = 0) et de diminuer le nombre de rechutes, sans majorer le nombre des effets secondaires graves.

2.2 Critère(s) de jugement principal

Le critère de jugement principal est le nombre de patients dans chaque bras mis en rémission complète et qui ne rechutent pas durant les 24 mois de l'étude. La rémission complète est définie d'après les recommandations récemment faites par les experts de l'EUVAS/EULAR (soumises pour publication dans *Annals of Rheumatic Disease*, journal officiel de l'EULAR), comme la disparition de tous les signes cliniques, biologiques, et immunologiques d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement immunosuppresseur ou de le diminuer. Un score BVAS = 0 est nécessaire pour confirmer cette rémission complète (*cf. Définitions § 7.1*).

2.3 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- comparer le nombre de patient mis en rémission complète avec le traitement (indépendamment du taux de rechute ultérieur)
- comparer les taux de survie dans chaque bras de traitement

- évaluer le nombre et la gravité des effets secondaires dans chaque groupe de traitement
- évaluer l'efficacité de chacune de ces stratégies de traitement en utilisant des scores validés d'activité de la maladie (*cf. Annexe II*) et d'échelles de qualité de vie, d'évaluation de l'autonomie et d'évaluation des activités de la vie quotidienne (SF36, HAQ, ADL – *cf. Annexes III, IV, V*) et échelle de recours aux soins (*cf. Annexe VI*).
- évaluer leur efficacité en terme de réduction des séquelles liées à la maladie en utilisant un score validé, le Vasculitis Damage Index (VDI - *cf. Annexe VII*)
- comparer le nombre de patients devant encore recevoir des corticoïdes malgré ces traitements à la fin de la période de suivi (évaluation de la corticodépendance).

2.4 Critère(s) de jugement secondaire(s)

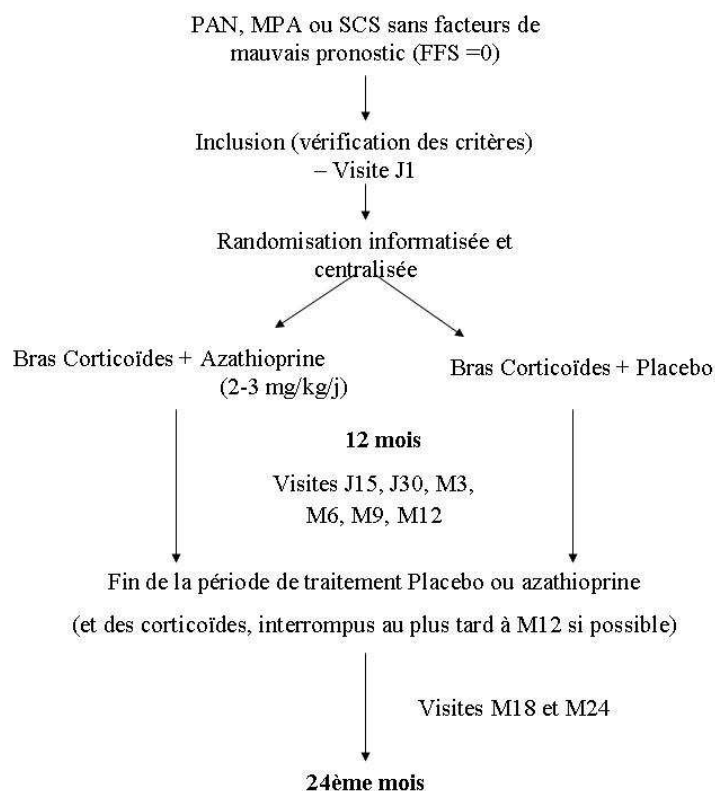
Les critères de jugements secondaires sont :

- Le nombre de patients ayant pu être mis en rémission complète (indépendamment du taux de rechute ultérieur)
- Le nombre de patients décédés dans chaque bras et causes des décès ;
- Le nombre d'effets secondaires liés aux traitements dans chacun des bras ;
- La sévérité des effets secondaires, évalués selon la classification de l'OMS (grade 1 à 4) ;
- Le nombre de patients recevant encore des corticoïdes à M24 (c'est-à-dire ceux qui n'ont pas pu être sevrés des corticoïdes, à cause de leur asthme ou de signes d'activité de la maladie), avec précision de la dose (pour calcul de l'aire sous la courbe de dose–prednisone) ;
- L'évolution du BVAS, score d'activité de la maladie, et du VDI, score quantifiant les séquelles liées à la maladie et aux traitements ;
- L'évaluation du retentissement sur la qualité de vie, par les échelles SF36, HAQ et ADL, et du recours aux soins (*cf. Annexe III, IV, V et VI*).

3. CONCEPTION DE L'ETUDE

3.1 Méthodologie

CHUSPAN 2 est une étude de type pragmatique prospective, de phase III, multicentrique, nationale, comparative, randomisée et menée en double aveugle. L'étude sera réalisée en 2 groupes parallèles.



3.2 Calendrier

- Durée totale de l'étude : 5 ans
- Durée prévisible des inclusions : 3 ans. Cette période pourra être prolongée si le nombre souhaité d'inclusions n'est pas atteint au bout de 3 ans.
- Durée du suivi par patient : 2 ans (1 an de traitement + 1 an de suivi) ou avant si non mise en rémission complète, rechute ou sortie d'étude pour un autre motif.

Le cahier de recueil devra être rempli à l'inclusion appelée visite J1, puis tous les 15 jours pendant un mois (J15, J30), puis à M3 et ensuite tous les 3 mois jusqu'au 12^{ème} mois (M6, M9, M12), à M18 et à la fin du suivi prévu pour l'étude (M24).

Initialement, à J1, tous les malades auront un examen clinique complet et un bilan paraclinique comportant au moins les examens suivants :

- un bilan biologique comprenant entre autres les signes d'inflammation (NFS, CRP, EPP, fibrinogène) ;
- un bilan biologique recherchant une atteinte rénale (bandelette urinaire, ECBU, créatininémie, protéinurie + créatininurie) ;
- un bilan immunologique recherchant les ANCA (excluant le diagnostic de PAN en cas de spécificité anti-MPO ou anti-PR3) et tout autre examen visant à écarter une autre pathologie systémique jugé nécessaire par le médecin investigateur (éventuellement après discussion avec les investigateurs principaux). Si les ANCA sont présents en immunofluorescence, leur spécificité devra systématiquement être précisée par méthode ELISA ;
- Ionogramme sanguin, CPK, transaminases, calcémie, phosphorémie, albuminémie, glycémie, bilan lipidique, taux des CD4 et CD8 ;
- TP/TCA, CPK, bilan lipidique ;
- GGT, Phosphatases alcalines ;
- VS, facultative ;
- Un recueil de sérum pour sérothèque (facultatif), à l'inclusion, puis dans l'idéal lors de la ré-mission, et en cas de rechute. Le sang du patient sera prélevé sur un tube sec de 5 ml, centrifugé, avec extraction du sérum qui sera conservé à -80°C par le centre investigateur qui a inclus le patient. Le transport et l'acheminement des sérums (au moment de la rémission ou à la fin de l'étude) sera effectué à -20°C, vers le centre coordonnateur à Cochin (laboratoire UPRES EA 4058 du Pr Mouthon) ;
- 3 questionnaires (qualité de vie : SF36, échelle d'évaluation de l'autonomie : HAQ et évaluation des activités de la vie quotidienne : ADL) seront remplis **par le patient** (dans des cahiers imprimés qui lui seront confiés à la visite J15) ;

Le **suivi** clinique et biologique du patient se fera **tous les 15 jours pendant un mois (J15, J30) puis à M3 et sera ensuite trimestriel jusqu'au 12^{ème} mois (M6, M9, M12)** avec ensuite une visite à **M18** et à la fin du suivi prévu pour l'étude (**M24**).

- Les examens biologiques effectués à chacune de ces visites comporteront obligatoirement : hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, CRP, transaminases, GGT, phosphatases alcalines et bandelette urinaire, comme c'est normalement le cas pour tous les patients atteints de vascularite et traités (pas de surcoût, ni d'examens supplémentaires).
- Le taux de lymphocytes CD4 devra être mesuré au début du traitement puis tous les 6 mois (ou plus, selon la clinique et l'appréciation de l'investigateur,) pendant toute la durée de l'étude, soit au minimum à M6, M12, M18 et M24.
- Les autres examens seront effectués en fonction de la clinique et des résultats de ces examens de suivi de base.
- Un contrôle régulier de l'ECBU et de la protéinurie/créatininurie (sur échantillon ou, idéalement, sur les urines de 24h) devra être effectué, à un rythme déterminé par le médecin responsable du patient, **au minimum à M3, M6, M12 et M24**.
- Chez les patients atteints de SCS ou de PAM avec ANCA lors du diagnostic, un contrôle tous les 3 mois des ANCA est conseillé et suffisant (au minimum à M3, M12 et M24). Pour rappel, le traitement ne sera pas modifié en fonction de la persistance ou de la réapparition des ANCA.
- De plus, les trois questionnaires (SF36, HAQ et ADL) seront remplis par le patient à J30, M3, M6, M12 et M24.

Les questionnaires-patients seront renvoyés sur un rythme trimestriel par le patient lui-même, à l'aide d'une enveloppe T timbrée, à l'URC Paris Centre.

- Le questionnaire de recours aux soins, qui sera rempli par le médecin, aux visites suivantes : J30, M3, M6, M9, M12, M18 et M24.

A la visite J15, l'investigateur remettra à chaque patient le premier carnet de suivi de l'observance (carnet pour 3 mois) sur lequel le patient reportera tous les 7 jours la dose de corticoïdes et la dose du traitement

expérimental qu'il prend, ainsi que tous les effets indésirables ressentis. De plus, le patient notera si les doses de traitement prescrites ont été respectées et si non, pour quelle raison.

Aux visites M3, M6 et M9, ce sera le pharmacien qui remettra au patient avec chaque coffret de traitement un carnet de suivi de l'observance (carnet 2 à 4).

3.3 Procédure d'inclusion et de randomisation des patients

Les patients seront recrutés de façon multicentrique sur l'ensemble du territoire Français, par les médecins des réseaux du GFEV et du centre de référence national, plan « maladies rares », Vasculaires nécrosantes. Ces centres ont déjà donné leur accord et leur signature d'intention de participation, en tant que centres de compétence associés au centre de référence national de Cochin (*cf. Annexe VIII*). Le contrat final (en cours d'établissement) avec ces centres implique leur participation active aux protocoles conduits dans le domaine des vascularites nécrosantes, notamment CHUSPAN 2 dont l'investigateur coordonnateur est le directeur du centre de référence national Vasculaires (Pr Guillevin). Ces centres investigateurs seront également déclarés par anticipation à la DRC et au CPP Ile de France III – Cochin, avec possibilité ultérieure d'amendements pour les centres non pressentis qui souhaiteraient inclure un patient.

Les inclusions seront effectuées après un contact téléphonique avec l'investigateur coordonnateur, le responsable scientifique et/ou les 3 collaborateurs déclarés (Pr. Luc Mouthon, Dr Pascal Cohen, Dr Alfred Mahr), à Paris (Pôle Médecine du Pr. Guillevin, Hôpital Cochin, Paris).

Lors de chaque signalement de patient, les critères d'inclusion (PAN ou SCS, selon les critères de l'ACR 1990, ou PAM, selon les critères de la Nomenclature de Chapel Hill, classement adéquat des patients en forme de bon pronostic (FFS = 0) et de non inclusion seront vérifiés.

Après information du patient et signature du formulaire de consentement, l'investigateur remplira un formulaire d'inclusion informatisé, accessible 24/24h par Internet via le e-CRF (accès sécurisé et obtenu au préalable par chaque centre investigateur pré-déclaré). La randomisation sera alors effectuée par un système d'attribution aléatoire, équilibré, informatisé et couplé au cahier de recueil électronique, de telle sorte que le patient inclus dans le recueil sera facilement et automatiquement randomisé.

a) Le tirage au sort

La liste de randomisation et la liste des traitements sera pré-établie par l'URC en collaboration avec l'AGEPS (attribution des blocs) et sera intégré ensuite au système informatique de randomisation (CleanWeb). La randomisation sera déclenchée pour chaque patient lors de l'inclusion via le e-CRF. Un code d'identification en 8 caractères sera attribué à chaque patient.

Le code d'identification du patient en 8 caractères sera constitué dans l'ordre de :

- 3 chiffres correspondant au numéro du centre investigateur
- 3 chiffres correspondant au numéro de randomisation du patient dans l'étude (001 à 160)
- 2 lettres correspondant aux initiales patient (nom puis prénom).

Une liste de levée d'aveugle (liste de randomisation et liste de traitement) sera confiée sous scellé à l'AGEPS, au Promoteur et au service de Biostatistique. La liste de traitement sera confiée sous scellé à l'hôpital Fernand Widal.

L'URC et l'AGEPS seront informés directement de l'inclusion / randomisation des patients, par fax et e-mail par un système d'envoi automatique à partir du e-CRF (CleanWeb). L'AGEPS fera alors l'envoi des traitements (Azathioprine ou placebo) dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs, au fur et à mesure des inclusions et dans les 72 heures qui suivent la réception du fax.

b) Les méthodes de mise en insu

A chaque patient, sera attribué quatre numéros de traitement successifs de façon aléatoire selon une liste de randomisation pré-établie.

Ni le coordonnateur, ni les investigateurs des centres, ni les pharmacies à usage intérieur des centres ne pourront ainsi savoir quel est le traitement attribué aux patients.

L'actif et le placebo seront strictement identiques au sens des Bonnes Pratiques Cliniques de façon à respecter le double aveugle.

Les dosages pharmacodynamiques (dosage des 6-thioguanine nucléotides) ne devront pas être effectués car risquant de lever l'insu. Une étude pharmacogénétique de la TPMT est autorisée, selon les habitudes locales du médecin ayant en charge le patient.

3.4 Durée de participation

La durée de participation de chaque patient sera de 2 ans (1 an de traitement + 1 an de suivi).

CALENDRIER DU SUIVI ET DES EXAMENS

		Visite / J1	Visite / J15	Visite / J30	Visites à M3, M6	Visites à M9, M12, M18, M24
DONNEES CLINIQUES DU CAHIER DE RECUEIL	Données cliniques *	✓	✓	✓	✓	✓
	Fiche d'évolution		✓	✓	✓	✓
	VDI §				✓ à partir du 3 ^{ème} mois	✓
	Fiche de traitements	✓	✓	✓	✓	✓
	Evénements indésirables, EIG		✓	✓	✓	✓
NFS, CRP, ionogramme, créatininémie, glycémie, (VS)		✓	✓	✓	✓	✓
ASAT, ALAT, GGT, Ph Alc		✓	✓	✓	✓	✓
calcémie, phosphorémie, albuminémie		✓	✓	✓	✓ M3, M6	✓ M12, M24
TP, TCA, fibrinogène, EPP, CPK, bilan lipidique		✓			✓ M3	✓ M12, M24
BU (et ECBU si BU +)		✓	✓	✓	✓	✓
ECBU		✓			✓ M3, M6	✓ M12 et M24
protéinurie + créatininurie		✓			✓ M3, M6	✓ M12 et M24
Anti-corps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) §§		✓			✓ M3	✓ M12 et M24
taux des CD4		✓			✓ M6	✓ M12, M18, M24
Examens visant à écarter une autre pathologie systémique (FAN, anti-CCP...)		✓				

sérothèque (facultatif)	✓			✓ à la rémission	✓ en cas de rechute
Questionnaires SF-36, ADL et HAQ à remplir par le patient	✓		✓	✓ M3, M6	✓ M12 et M24
Questionnaire de recours aux soins à remplir par le médecin	✓		✓	✓ M3, M6	✓ M9, M12 et M18 M24
Remise du carnet de suivi de l'observance		✓ par l'investigateur		✓ M3, M6 par le pharmacien	✓ M9 par le pharmacien

* Si le malade n'a aucun signe d'activité, le BVAS = 0. Les données recueillies dans le cahier de recueil impliquent également la réalisation d'une radiographie de thorax initiale et d'un ECG. La répétition des examens radiologiques et de l'ECG est par la suite fonction de ce bilan initial, de l'évolution et de l'examen clinique du patient lors de chaque visite ultérieure (faisant partie des critères d'évaluation de la réponse aux traitements).

§ Le VDI doit être rempli à partir du 3^{ème} mois, puisqu'il s'agit d'un score appréciant les séquelles liées à la maladie et à ses traitements, présents depuis plus de 3 mois depuis le diagnostic. Ce score ne peut pas diminuer, même si, par exemple, au bout de 12 mois d'évolution les paresthésies liées à une neuropathie ont « enfin » disparu. Pour qu'il n'y ait pas de malentendu à ce propos, le score VDI sera calculé de façon centrale à la fin de l'étude par l'équipe de coordination du protocole. Les investigateurs doivent cocher au minimum à chaque visite les séquelles présentes depuis plus de 3 mois.

§§ Si les ANCA sont présents en immunofluorescence, leur type doit être précisé et une recherche en ELISA sera systématiquement faite afin de typer l'anticorps. Les dates indiquées concernent les patients ayant initialement des ANCA +.

Seule la recherche des ANCA devra impérativement être effectuée dans le même laboratoire pour chaque patient, au sein de chaque centre investigateur.

¶ Les questionnaires HAQ, ADL et SF36 sont remplis par le patient lui-même. En cas d'impossibilité (patient dans le coma), il en sera fait mention sur les feuilles du questionnaire. En cas de difficulté psycho-motrice (neuropathie, apathie, confusion modérée...), il en sera fait mention de la même façon, et il sera possible à l'entourage proche (famille) d'aider au remplissage de ces questionnaires. En aucun cas ces questionnaires ne devront être remplis par le médecin investigateur (sauf pour y mentionner la raison éventuelle du non remplissage).

Au delà de M24, les patients seront suivis de façon semestrielle ou trimestrielle, selon leur état clinique (et/ou en cas de persistance des ANCA pour ceux atteints de SCS ou de PAM), jusqu'à la 5^{ème} année après le diagnostic (suivi post-hoc dans le cadre du registre des vascularites du GFV), puis selon un rythme librement choisi par le médecin investigateur en charge du patient.

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de +/- 7 jours entre les visites J1, J15 et J30 et une marge de +/- 21 jours à partir de la visite M3 jusqu'à la visite M24, ceci en cas d'impossibilité ou pour des raisons pratiques indépendantes.

La participation des patients à cette recherche implique qu'ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale pendant une durée de 24 mois. Ils pourront par contre participer à d'autres études observationnelles ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études 'ancillaires', biothèques, sérothèques, génothèques notamment). Les patients devront en être informés et avoir donné leur accord selon les règles habituelles.

3.5 Données recueillies

Les signes **cliniques et paracliniques** seront recueillis et saisis dans un formulaire électronique sur Internet (e-CRF), d'accès restreint par un mot de passe unique à chaque médecin investigateur en charge d'un patient, anonymisé et sécurisé par cryptage lors du transfert de données. Ce système permettra un traitement ultérieur rapide des résultats. Les items choisis dans ce formulaire seront basés sur les cahiers de recueil déjà utilisés dans de nombreux protocoles prospectifs du GFEV.

4. FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES D'ESSAI

4.1 Fin d'essai

Les patients sortiront d'étude après 2 ans de suivi.

4.2 Arrêts prématurés d'essai

a) Motifs et description

Les patients peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. La sortie d'essai peut aussi être motivée par l'investigateur et/ou le promoteur. Tous les cas de sortie d'étude doivent être documentés et l'investigateur doit en préciser la raison (ex : non présentation du patient aux visites après rappel, absence de coopération du patient, inefficacité du traitement, etc...).

b) Procédures

Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche

L'arrêt prématuré du traitement ou l'exclusion d'une personne de la recherche devra être rapportée notamment aux raisons suivantes :

- échec du traitement, imposant un changement du traitement immunosuppresseur ;

L'augmentation simple de la corticothérapie pour contrôler des manifestations cliniques minimales (asthme, arthralgies) ou biologiques (éosinophilie) ne constitue pas une sortie d'étude, mais devra être mentionnée dans le cahier de recueil électronique ;

- rechute de vascularite sous ou après traitement, imposant un changement ou une reprise du traitement immunosuppresseur ;

L'augmentation simple ou la reprise à une dose <0.25 mg/kg/j de la corticothérapie pour contrôler des manifestations cliniques minimales (asthme, arthralgies) ou biologiques (éosinophilie) ne constitue pas une sortie d'étude, mais devra être mentionnée dans le cahier de recueil électronique (rechute mineure).

- aggravation de la maladie malgré le traitement, nécessitant une intensification des immunosuppresseurs ;
- Retrait du consentement ;
- Patients perdus de vue (analyse en intention de traitement) ;
- Décision de l'investigateur.

Règles de levée d'insu le cas échéant

La liste de traitement datée et signée sera remise à l'AGEPS, au Promoteur sous pli scellé et au centre Anti-Poison de l'Hôpital Fernand Widal.

Avant toute levée d'insu, l'investigateur prendra contact avec le coordonnateur de l'étude.

L'investigateur pourra donc être amené à devoir connaître le traitement reçu par le patient si la conduite thérapeutique à suivre le justifie.

La demande de levée d'insu d'un malade sortant prématurément d'étude pourra se faire à la demande de médecin traitant ayant en charge le patient :

- en cas d'échec du traitement expérimental (placebo ou azathioprine), afin d'aider le médecin dans le choix du traitement de rattrapage (mise sous azathioprine en ouvert ou intensification avec passage au cyclophosphamide si échec dans le bras recevant l'azathioprine);

- en cas de toxicité avec évènement indésirable grave (à déclarer au promoteur AP-HP).

La levée d'aveugle ne se fera qu'en cas d'urgence et si possible après accord préalable de l'investigateur coordonnateur et/ou principal de l'hôpital Cochin et du Promoteur quand il sera nécessaire de savoir quel est le produit administré pour adapter les soins à apporter au patient et seulement dans ce cas.

En dehors des jours et heures ouvrés, la demande de levée d'aveugle pourra être effectuée au centre anti-Poison de l'hôpital Fernand Widal (tél. : 01 40 05 48 48), 24h/24h, dont les coordonnées figureront sur une carte remise au patient le jour de son inclusion dans l'étude. La date, l'heure et le motif de la levée d'aveugle seront notés dans le dossier du patient.

Modalités et calendrier de recueil pour ces données

Les données de ces patients continueront à être recueillies sur le CRF électronique, tous les 6 mois au minimum jusqu'à M24. 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

Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les patients sortis d'essais prématurément ou exclus de la recherche ne seront pas remplacés.

L'analyse sera effectuée en intention de traiter, en incluant les échecs, les sujets perdus de vue ou avec données manquantes, les patients décédés et ceux ayant interrompu le traitement pour intolérance ou effets secondaires.

Modalités de suivi de ces personnes.

En cas de rechute ou d'arrêt prématuré du traitement, ces patients continueront à être suivi jusqu'à la fin de l'étude, au minimum aux visites prévues dans le cadre du protocole et l'investigateur continuera à remplir le

CRF électronique jusqu'à M24. A l'issue de l'étude, les patients continueront à être suivis de façon régulière, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

c) Conséquence

Les patients sortis d'essai ne peuvent être inclus à nouveau dans l'étude. Leurs numéros d'inclusion et de traitement ne doivent pas être réutilisés.

5. SELECTION DE LA POPULATION

5.1 Nombre de patients

L'effectif global prévu pour l'étude est de 104 patients, soit 52 dans chaque bras.

5.2 Critères d'inclusion

Pourront être inclus dans l'étude les patients présentant les critères suivants :

- 1/ Patient de sexe masculin ou féminin ;
- 2/ Age \geq 18ans
- 3/ Patient atteint de PAN ou de SCS, nouvellement diagnostiqué(e) (première poussée), avec ou sans ANCA, et répondant aux critères de l'ACR 1990 [17, 22], et sans facteur de mauvais pronostic, situation définie par un FFS = 0 [14] ;
- 4/ Patient atteint de PAM, dont le diagnostic est récent (première poussée), répondant aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill [5], et sans facteur de mauvais pronostic, situation définie par un FFS = 0 [14] ;
- 5/ Réalisation d'un examen médical préalable (résultats à communiquer au patient) ;
- 6/ Consentement éclairé et signé ;
- 7/ Patient hospitalisé ou suivi en ambulatoire.
- 8/ Réalisation d'un examen médical préalable (résultats à communiquer au patient).

Remarque : Une biopsie à visée diagnostique n'est pas exigée pour l'inclusion dans le protocole. Elle est cependant conseillée pour une meilleure certitude diagnostique.

5.3 Critères de non-inclusion

Ne pourront pas être inclus dans l'étude les patients présentant au moins un des critères suivants :

- 1/ Vascularite survenant avant la date anniversaire de 18 ans
- 2/ PAN ou SCS dont le FFS ≥ 1 (ces patients devront recevoir un traitement associant corticoïdes et cyclophosphamide, selon les recommandations actuelles) ;
- 3/ Patients atteints de PAN, répondant aux critères de l'ACR mais chez qui des ANCA ont été détectés positifs dans le sérum (si les ANCA ont une spécificité anti-MPO en méthode ELISA et que le patient répond aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill de PAM, il sera classé comme ayant une PAM et non une PAN) ;
- 4/ PAM dont le FFS ≥ 1 (ces patients devront être traités selon les schémas thérapeutiques recommandés au cours de la granulomatose de Wegener, et pourront être inclus ultérieurement dans le protocole européen de l'EUVAS intitulé REMAIN, testant la durée optimale du traitement d'entretien par azathioprine) ;
- 5/ SCS ou PAM présentant une hémorragie intra-alvéolaire cliniquement manifeste, définie par un saignement extériorisé (hémoptysie) et/ou un syndrome de détresse respiratoire.
- 6/ Autre vascularite nécrosante, systémique ou non, selon les classifications de l'ACR et de Chapel Hill (i.e. granulomatose de Wegener, en particulier) ;
- 7/ Vascularite due à une infection virale (notamment PAN liée au virus de l'hépatite B) ;
- 8/ Vascularite en rechute ;
- 9/ Malade préalablement traité depuis plus de 21 jours par corticoïdes (seule une corticothérapie par voie inhalée **ou** une corticothérapie à faible dose < 10 mg/j prescrite depuis plus longtemps pour contrôler la maladie asthmatique sont autorisées chez les patients atteints de SCS) ou recevant déjà un (ou plusieurs) immunosuppresseur(s) ;
- 10/ Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) depuis moins de 5 ans ;
- 11/ Infection évolutive sévère ou justifiant d'un traitement anti-infectieux prolongé (infection par le VIH, le VHC ou le VHB notamment) ;

12/ Patientes enceintes, allaitant, ou n'utilisant pas une contraception jugée efficace par l'investigateur (abstinence et/ou contraception orale ou mécanique, même si l'azathioprine n'est pas réputé comme tératogène) ;

13/ Contre-indication(s) aux médicaments utilisés (azathioprine ou corticoïdes), notamment insuffisance hépatocellulaire. De plus, pour les patients prenant de l'allopurinol, ce dernier (allopurinol) devra être interrompu (majoration de la toxicité hématologique). Si ce n'est pas possible, le patient ne pourra pas être inclus.

14/ Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement ;

15/ Patient dément ou non habilité, pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé ;

16/ Patients participant à un autre essai thérapeutique

17/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).

6. TRAITEMENTS

Le schéma de traitement est le suivant : **2 bras de traitement sont comparés:**

- ***Nouvelle stratégie de traitement évaluée : Bras AZATHIOPRINE + CORTICOIDES***

Corticothérapie, selon le schéma décrit ci-dessous, associée à l'azathioprine à la dose de 2 mg/kg/jour, par voie orale pendant 12 mois, qui peut être augmentée à 3 mg/kg/j à partir du 3^{ème} mois en cas de réponse insuffisante.

- ***Traitement conventionnel : Bras PLACEBO + CORTICOIDES***

Corticothérapie seule, selon le schéma proposé ci-dessous, associée à un placebo, par voie orale, pendant 12 mois.

6.1 Description des traitements nécessaires à la réalisation de la Recherche

- **Corticothérapie (traitement de fond instauré indépendamment du bras de randomisation, correspondant à la pratique usuelle, et considéré comme non évalué dans le cadre de cette recherche)**

Tous les patients recevront une corticothérapie selon le même schéma, qui correspond initialement aux pratiques cliniques usuelles. Cette corticothérapie est débutée dès le diagnostic de la maladie. Le patient pourra être inclus et randomisé (procédures simultanées) dans l'étude à tout moment durant les 21 jours au maximum suivant le début de la corticothérapie. L'intervalle entre le début de la corticothérapie et le début du traitement immunosuppresseur ou du placebo sera donc au maximum de 27 jours (21 jours de corticothérapie autorisés avant l'inclusion dans l'étude + 6 jours au maximum avant prise du premier comprimé par le patient, délai maximal correspondant à l'envoi du traitement par l'AGEPS).

Bien que d'intérêt non démontré dans ce contexte clinique, l'administration d'un bolus IV de méthylprednisolone est autorisée durant les premiers jours de traitement après le diagnostic de la maladie, à la dose de 7,5 à 15 mg/kg. Elle peut être renouvelée au 2^{ème} et 3^{ème} jours, soit un total de 3 bolus au maximum initialement, répartis sur 3 jours consécutifs. Cette décision est laissée au clinicien ayant en charge le patient.

Une corticothérapie orale conventionnelle sera prescrite dès le lendemain du dernier bolus, si des bolus sont effectués, ou d'emblée dans le cas contraire.

Le corticostéroïde utilisé sera la prednisone (comprimés), administrée en une prise orale quotidienne le matin.

Le schéma d'administration est le suivant :

- Initialement à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines ;
- La dose sera ensuite diminuée de 7,5 mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre le quart de la dose prescrite (0,25 mg/kg/j), sans descendre en dessous de 10 mg/jour avant la fin du 3^{ème} mois.
- La dose sera alors réduite de 5 mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre la dose de 10 mg/j. Si ce palier a déjà été atteint, le patient continuera à prendre 10 mg/jour jusqu'à la fin du 3^{ème} mois (fin de la 12^{ème} semaine).
 - Ensuite, la dose sera réduite de 1 mg tous les 21 jours jusqu'à arrêt du traitement (30 semaines après avoir atteint le palier de 10 mg/jour).

Cette quantité délivrée est comparable à ce qui est proposé par l'EUVAS. La dose initiale de prednisone sera limitée à 80 mg/jour pour les patients pesant plus de 80 kg. Avec ce schéma, un patient de 40 kg prendra donc de la cortisone pendant 42 semaines, et un patient de 80 kg pendant 52 semaines.

En cas de réapparition des ANCA (chez les patients atteints de SCS ou de PAM avec ANCA), la décroissance des corticoïdes sera poursuivie selon le schéma proposé, car nous estimons que ce critère biologique ne saurait être pris seul en compte pour l'adaptation du traitement. Cependant, une surveillance renforcée sera exercée.

Chez les patients asthmatiques, la corticothérapie ne sera diminuée que jusqu'au maintien d'un bon contrôle de l'asthme. S'il est nécessaire de garder une faible corticothérapie au long cours, associée ou non à la corticothérapie inhalée, celle-ci sera autorisée en gardant la dose minimale efficace.

- Le produit à l'étude : azathioprine

L'azathioprine (Azathioprine MERCK comprimés dosés à 50 mg sécables) sera administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j et en arrondissant à la dose multiple de 25mg inférieure (par exemple, pour un patient de 70kg, la dose sera de 125 mg/j).

Cette dose pourra être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin en charge du patient s'il le juge utile à partir du 3^{ème} mois, en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j (défini par un BVAS >6 ; syndrome inflammatoire ; hyperéosinophilie >1000/mm³ ; signe clinique d'activité ou d'évolutivité de la maladie), mais sans obligation de le faire, en l'absence d'étude prouvant une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j. La dose maximale ne devra pas là encore excéder 200 mg/j, quel que soit le poids du malade. Lors de la décision d'augmentation de la dose d'azathioprine (ou de placebo), le médecin investigateur pourra, dans le cadre de ses pratiques usuelles, effectuer une étude pharmacogénétique de la thiopurine méthyl-transférase (TPMT), enzyme responsable de l'élimination de la 6-mercaptopurine et de l'azathioprine, dont des variants ont été associés à la survenue de toxicités hématologiques chez des patients traités, ou à une diminution d'efficacité thérapeutique de l'azathioprine chez les sujets ayant une activité élevée. Les dosages pharmacodynamiques (dosage des 6-thioguanine nucléotides) ne doivent pas être effectués par contre, car risquant de lever l'insu.

A l'inverse, le médecin investigateur pourra diminuer la dose quotidienne (définie à 2 mg/kg/j) de 25 mg au maximum en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si les leucocytes totaux sont $<4.10^9/l$, le traitement sera transitoirement interrompu, puis repris à une dose réduite de 25% lorsque les leucocytes totaux seront à nouveau $>4.10^9/l$. Il en est de même en cas de thrombopénie, anémie, hypogammaglobulinémie sévère ou de perturbation du bilan hépatiques (transaminases $>2N$). L'interruption définitive du traitement devra être discutée si les leucocytes totaux sont $< 1.10^9/l$ ou demeurent $< 4.10^9/l$ après 2 semaines d'interruption et/ou si l'effet indésirable constaté est sévère d'emblée selon les critères de l'OMS.

La durée du traitement sera de 12 mois.

- **Le placebo**

Le placebo aura la même présentation que l'azathioprine et nécessitera donc les mêmes principes d'adaptation de dose en fonction du poids.

La durée du traitement sera de 12 mois.

6.2 Traitements autorisés et interdits

Tout médicament associé administré au cours de l'essai devra être consigné dans le cahier d'observation.

Traitements autorisés :

Prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire

Durant la durée du traitement immunosuppresseur et dans les 3 à 6 mois suivant son arrêt, si le chiffre de lymphocytes T CD4 est inférieur à $300/mm^3$, le patient devra recevoir une prophylaxie par le cotrimoxazole (Bactrim adulte® : 1 comprimé par jour) ou par aérosol mensuel de pentamidine (en cas d'allergie aux sulfamides ou tout autre contre-indication au cotrimoxazole).

Prophylaxie de la tuberculose

Chez les malades ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée selon les recommandations habituelles (Tubertest, radiographie de thorax) [49]. Celle-ci se fera par une bithérapie (rifampicine: Rifadine®: 10 mg/kg/j + isoniazide : Rimifon®: 4 mg/kg/j, en une seule prise quotidienne pendant 3 mois; ou Rifinah® (rifampicine + isoniazide): 2 cp/j en une seule prise quotidienne, pendant 3 mois). L'isoniazide seul (Rimifon®): 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques. La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30% en cas de prescription concomitante de rifampicine qui diminue leur efficacité.

Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique

Il est recommandé de traiter l'ensemble des malades (car ils reçoivent une corticothérapie prolongée) par une association de calcium et vitamine D3. La prescription de bisphosphonates devra être systématiquement proposée, en particulier chez la femme ménopausée, sauf contre-indication absolue pour ces molécules ou réticence du patient ou du médecin investigateur, et devra être discuté chez l'homme et la femme jeune.

Autres traitements adjuvants

Les prescriptions habituelles visant à prévenir et à corriger si besoin l'hypokaliémie et les autres troubles métaboliques ou hormonaux potentiellement induits par la corticothérapie devront être effectuées, selon les bonnes pratiques cliniques habituelles.

Traitements interdits

L'allopurinol est contre-indiqué en association avec l'azathioprine et devra être interrompu chez les patients en prenant (majoration de la toxicité hématologique). Si ce n'est pas possible, le patient ne pourra pas être inclus.

Tous les autres immunosuppresseurs et autres immunomodulateurs destinés spécifiquement au contrôle de la vascularite (colchicine, disulone, plaquénil, danatrol....) sont interdits pendant la durée de l'étude. En cas d'aggravation de la maladie nécessitant une intensification thérapeutique, le patient sera sorti de l'étude (arrêt prématuré) et recevra le traitement adapté, selon les bonnes pratiques cliniques actuelles dans le domaine des vascularites.

6.3 Conditionnement et étiquetage du médicament expérimental

L'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS assurera l'approvisionnement en médicament actif et placebo ainsi que le conditionnement et l'étiquetage des traitements conformément au chapitre 12 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur. Une vignette détachable, présente sur chaque étui patient sera le support de la traçabilité des dispensations successives.

6.4 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux

Les unités de traitement seront conservées dans un local dédié, à une température ne dépassant pas 25 °C, dans leur conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Conditions de dispensation des médicaments expérimentaux

La gestion, le conditionnement et l'expédition du principe actif et du placebo sera effectuée par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) à Paris, de telle sorte à respecter le double insu de l'étude.

Les Unités de Traitement préparées couvriront 3 mois de traitement et seront délivrées en intégrant une marge de 15 jours (décalage du calendrier des visites). Le premier coffret de traitement de 3 mois sera envoyé lors de la randomisation. Les coffrets correspondant à la poursuite du traitement seront expédiés dans les centres après réception à l'AGEPS d'un fax de réapprovisionnement. Le CRF électronique sera programmé pour que l'envoi des fax de réapprovisionnement se fasse de façon automatique trois semaines

avant les dates théoriques des visites M3, M6 et M9. Il y aura donc 4 envois de traitement pour chaque patient.

Les unités de traitement azathioprine / Placebo seront dispensées tous les 3 mois pendant 1 an directement aux patients par la PUI de chaque centre lors des visites protocolisées.

Des ordonnances spécifiques de l'étude CHUSPAN 2 seront mises à disposition des investigateurs dans le cahier d'observation électronique aux visites d'inclusion/randomisation, M3, M6 et M9 pour l'Azathioprine ou le placebo.

Les vignettes détachables présentes sur chaque UT seront collées sur l'ordonnance.

6.6 Comptabilité / Observance/ Devenir des produits

Les patients rapporteront les boîtes et blisters vides, entamés ou pleins lors de chaque visite.

Ces produits seront conservés par la pharmacie jusqu'au passage de l'ARC qui en réalisera la comptabilité et réalisera à ce niveau une évaluation de l'observance de chaque patient.

Après comptabilité par l'ARC, les unités retournées par les patients seront réexpédiées à l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS pour conservation jusqu'à la fin de l'étude et destruction centralisée.

La corticothérapie sera prescrite par le médecin en charge du patient selon le schéma décrit plus haut et les doses seront retranscrites par le médecin dans les e-CRF et le patient lui-même dans un carnet de suivi de l'observance. Le carnet n°01 sera remis à la visite J15 par l'investigateur, puis les carnets n°02, n°03 et n°04 seront remis aux visites M3, M6 et M9 par le pharmacien lors de la délivrance des coffrets de traitement placebo/azathioprine. Une copie des ordonnances de délivrance de corticoïdes sera conservée dans le dossier du patient jusqu'à la fin, qui seront récupérées à la fin de l'étude. L'observance de la prise de corticoïdes reposera donc sur ces documents et sur l'interrogatoire du patient lors de chaque visite. Il existe la plupart du temps des signes d'imprégnation cortisonique chez les patients sous corticoïdes (faciès cushingoïde, prise de poids....) permettant grossièrement de savoir si le traitement est pris. A l'inverse, il est peu probable que les signes de la vascularite s'amendent en cas de non prise du traitement (l'effet attendu de l'azathioprine consistant essentiellement à limiter la corticodépendance et diminuer le risque de rechute).

Les doses du traitement à l'étude (Azathioprine/Placebo) seront également retranscrites dans ces carnets par le patient.

6.7 Carte patient

En application des obligations des Bonnes Pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte patient sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » et devant préciser le nom, l'adresse et le n° de téléphone du centre investigateur et du centre coordonnateur de l'étude (Pôle Médecine, Hôpital Cochin), le code de la recherche, le code d'identification du patient, la date de début de traitement, les 4 numéros de traitement.

CARTE PATIENT
<u><i>Merci de garder cette carte en permanence avec vous</i></u>
Nom : Prénom :
Code d'identification patient : _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ N° centre/N° d'ordre d'inclusion dans l'étude/Initiales(N-P)
Je participe à la recherche biomédicale : CHUSPAN 2 comparant l'azathioprine à un placebo, en association à une corticothérapie dont le promoteur est l'AP-HP.
Je reçois le traitement suivant : AZATHIOPRINE 50mg ou PLACEBO durant 12 mois. La posologie initiale fixé à 2mg/kg/j est susceptible d'être modifiée selon les indications du protocole.
Date de début du traitement :/...../.....
Traitements dispensés (n° trimestriels) : D1 : ____ / D2 : ____ / D3 : ____ / D4 : ____
Je suis suivi(e) par le Dr.....
A l'Hôpital
Tél. :
La levée d'aveugle ne se fera qu'en cas d'urgence et si possible après accord préalable de l'investigateur coordonnateur et/ou le responsable scientifique de l'hôpital Cochin et du Promoteur quand il sera nécessaire de savoir quel est le produit administré pour adapter les soins à apporter au patient.
En cas de nécessité de levée d'insu, un médecin peut contacter l'hôpital Fernand Widal au 01 40 05 48 48

7. EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Le critère principal de l'étude est le nombre de patients dans chaque bras mis en rémission complète et qui ne rechutent pas durant les 24 mois de l'étude. Les critères secondaires sont le nombre de patients ayant pu être mis en rémission complète (indépendamment du taux de rechute ultérieur), le nombre de patients décédés dans chaque bras et la cause des décès (liés à la vascularite ou non), le nombre de patients recevant encore des corticoïdes à M24 (avec précision de la dose).

La définition de la rémission et des rechutes repose sur celles récemment formulées et adoptées par le groupe de travail des experts de l'EUVAS/EULAR (Hellmich et al., *Annals of Rheumatic Disease*, 2007 May;66(5):605-17).

- **Rémission complète** : elle est définie par la disparition de tous les signes cliniques, biologiques, et immunologiques d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement immunosuppresseur ou de le diminuer. Un score BVAS = 0 est nécessaire pour confirmer cette rémission complète. La négativation des ANCA n'est pas exigée pour affirmer la rémission. L'élévation du titre des ANCA pouvant précéder la rechute, il est recommandé de surveiller ces malades plus attentivement.

La rémission peut s'accompagner de séquelles comme une protéinurie, une insuffisance rénale ou une sinusite... (liste non limitative). Le clinicien demandera tous les avis spécialisés nécessaires à l'établissement du diagnostic de rémission avec séquelle. Une rémission avec séquelle sera alors considérée comme une rémission complète. La persistance d'un seul des éléments cliniques (à l'exception des séquelles) ne permet pas d'affirmer la rémission complète.

- **Rémission durable** ('*sustained remission*' des anglosaxons) : rémission complète, telle que définie plus haut, depuis au moins 6 mois révolus.
- **Réponse** : définie par l'amélioration, mais sans régression complète, des signes d'activité (cliniques et biologiques) au niveau d'au moins un des organe-cibles majeurs de la maladie, par exemple la régression des images pulmonaires d'hémorragie alvéolaire, l'amélioration de la fonction rénale avec persistance d'une hématurie microscopique ou d'une protéinurie que l'on pourrait juger comme n'étant pas séquellaire de la maladie. Le score BVAS doit avoir diminué d'au moins 50% par rapport au score initial. Le statut sérologique des ANCA n'entre pas dans l'établissement du diagnostic de rémission complète ou de réponse. Dans ces situations de rémission partielle, le traitement d'attaque sera poursuivi ou modifié selon l'avis du clinicien et du coordonnateur de l'essai.

Dans le cadre de l'étude, la réponse est évaluée en particulier lors de la visite du 3^{ème} mois. La réponse sera considérée comme partielle s'il persiste des signes cliniques d'activité ou d'évolutivité de la maladie, avec notamment un BVAS >6, un syndrome inflammatoire et/ou une hyperéosinophilie >1000/mm³. Cette situation justifiera l'augmentation de l'azathioprine/placebo à 3 mg/kg/j, non obligatoire cependant (décision du médecin investigateur).

- **Echec** : défini par l'aggravation des symptômes de la maladie avec apparition d'une atteinte d'au moins un organe majeur (FFS > ou =1) à tout moment, où des signes d'activité persistante de la maladie malgré l'augmentation de l'azathioprine à 3 mg/kg/j. Dans ces « formes de bon pronostic » en échec, un autre traitement immunosuppresseur devra être proposé, a priori par des bolus de cyclophosphamide.

- **Rechute** : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite. Le BVAS présente un nombre de points supérieur à ce qu'il était en rémission. La rechute doit être documentée. L'élévation isolée du titre des ANCA (PAM et SCS) ou des éosinophiles (SCS) ne peut être considérée comme signant une rechute.
 - **Rechute majeure** : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe (atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire en particulier).
 - **Rechute mineure** : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite n'engageant pas le pronostic vital ni susceptible d'entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe.

8 EVALUATION DE LA SECURITE

8.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

- Définition d'un événement indésirable (EI): on considère comme événement indésirable toute manifestation nocive non recherchée ou aggravation d'une situation préexistante, survenant chez une personne se prêtant à la recherche biomédicale, qu'elle soit ou non considérée comme liée à l'exposition du traitement de l'étude.

- Effet indésirable d'un médicament expérimental : Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée

- Définition d'un événement ou effet indésirable grave (EIG) : Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Un cancer, une grossesse, un surdosage ou un abus médicamenteux seront déclarés comme un événement grave.

Une hospitalisation programmée avant le début de l'étude ne sera pas considérée comme évènement grave.

- Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental : Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- Fait nouveau : Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant

pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

8.2 Méthodes et calendrier

8.2.1 Comité de pilotage

Le comité de pilotage sera constitué des cliniciens initiateurs du projet (Pr. Guillevin, Dr Pagnoux), du bio statisticien en charge du projet (Pr. Coste), des représentants du promoteur (M Carrier, M Tequi) et de l'URC (Pr. Tréluyer, M Poignant) nommés pour cette recherche.

Il surveillera l'organisation générale et le déroulement de la recherche et en coordonnera les informations.

Il déterminera en cours de recherche les éventuelles conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables. Les réunions s'effectueront en fonction des évènements, et au minimum tous les 3 mois. Il sera consulté à nouveau lors de l'analyse des données et de la publication des résultats de l'étude.

8.2.2 Comité de surveillance indépendant

La création d'un comité de surveillance indépendant n'est pas justifiée.

En effet, le traitement utilisé dans l'étude, l'Azathioprine est un médicament largement utilisé dans le domaine des vascularites et qui présente peu d'effets indésirables. D'autre part, tous les patients inclus auront une vascularite ne présentant pas de facteur de mauvais pronostic, définie par un score FFS égal à 0.

Pour toutes ces raisons, l'étude a été classée à un niveau de risque B, en accord avec le Promoteur.

Néanmoins, un comité de surveillance indépendant pourra être constitué si le Promoteur le juge utile en cours d'étude.

8.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables

8.3.1 Evènements indésirables non graves (EI) :

Tout événement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul événement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

8.3.2 Evènements indésirables graves (EIG) :

Les investigateurs doivent notifier **immédiatement dans la mesure du possible** au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis dans la grille d'EIG (*cf. Annexe XIII*).

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves du cahier d'observation de la recherche (*cf. annexe X*), les imprime, les signe et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

L'investigateur doit également informer l'ARC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG.

Pour chaque événement indésirable grave, **l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.**

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un événement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- **soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,**
- **soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).**

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par code d'identification patient unique.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, **l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés** (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie le cas échéant...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un médicament expérimental, ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche.

8.4 Conduite à tenir pendant et après l'étude

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

Durant toute la durée de l'étude CHUSPAN 2 et dans les 5 ans suivant l'inclusion, les investigateurs seront tenus d'informer le promoteur de la survenue d'un tel événement (dans les 24 heures s'il survient durant la durée des 24 mois de l'étude). Ils devront remplir la fiche d'observation d'un événement indésirable grave fournie aux investigateurs lors de la remise du dossier initial (textes du protocole), également mise à disposition sur le site Internet du GFEV, sur le site de recueil de données par e-CRF, et sur simple demande auprès du promoteur et des investigateurs coordonnateurs. L'étude pourra être suspendue pour complément d'enquête, voire interrompue, si des événements indésirables graves surviennent dans l'un ou l'autre des bras de traitements.

9. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique sera réalisée dans le département de Biostatistique et d'Informatique Médicale de l'hôpital Cochin, sous la responsabilité du Pr Joël Coste.

9.1 Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques

Les caractéristiques des patients au diagnostic seront exprimées en pourcentage pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm déviation standard pour les variables continues. Les variables quantitatives seront comparées à l'aide du test t de Student, ou d'un test non-paramétrique si besoin. Les variables qualitatives seront comparées en utilisant un test du chi-2 de Pearson ou de Fisher, si nécessaire. L'analyse finale sera effectuée lorsque que tous les patients auront atteint 24 mois de suivi après le diagnostic ou auront eu un événement défini comme critère de jugement principal (patients non mis en rémission ou qui présentent une rechute). L'analyse sera effectuée en intention de traiter (incluant, les échecs, les sujets perdus de vue ou avec données manquantes, décédés et ceux ayant interrompu le traitement pour intolérance ou effets secondaires). Une seconde analyse sera effectuée en per protocole (analyse des patients

effectivement traités jusqu'à M24 ou ayant eu un événement défini comme critère de jugement principal). Les courbes de survie des patients sans échec du traitement ni rechute seront construites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank. Les intervalles de confiance (IC) des taux de survie seront calculés au niveau 95%. Des ajustements seront effectués si nécessaires (régression logistique, modèle de Cox). Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du programme SAS Statistical Package, version 8.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

9.2 Nombre de patients / sujets nécessaires

Les résultats de l'étude CHUSPAN I montraient un taux d'échec ou de rechute de 31% à 12 mois et 45% à 5 ans chez les patients traités par corticothérapie seule en première intention (traitement conventionnel), tandis que ceux de précédentes études rapportaient un taux d'échec ou de rechute de 15 à 20% chez ce même type de patients [14, 23, 30], lorsqu'ils étaient traités par association de corticoïdes et de cyclophosphamide en première ligne (pourvoyeur d'un trop grand nombre d'effets secondaires). L'hypothèse testée, basée sur ces résultats, suppose moins d'échecs et de rechutes dans le bras traité par la combinaison de corticoïdes et d'azathioprine, avec une différence de 25% (diminution du taux d'échec ou de rechutes de 40% à 15%), avec un risque alpha de 5%. Cette différence de 25% a été choisie afin de ne retenir un avantage du traitement combiné corticoïdes-azathioprine que s'il existe une réduction importante du taux d'échec et de rechute, par rapport au risque théorique d'effets secondaires liés à la prise d'un immunosuppresseur. Pour une puissance de 80%, 49 patients devront être inclus dans chaque bras de cette étude CHUSPAN 2, soit **98 patients en tout**. En partant d'une hypothèse d'environ 5% de sujets perdus de vue, d'après les précédents protocoles du GFEV (très peu de sujets perdus de vue), l'**effectif nécessaire à la conduite de ce protocole est fixé à 104 patients (52 dans chaque bras)**.

9.3 Faisabilité

Le GFEV, dirigé par le Pr Guillevin, a fait la preuve de ses capacités à fédérer les cliniciens autour du traitement des vascularites et ses précédentes études ont toujours abouti, avec un effectif suffisant. Il en sera donc vraisemblablement de même pour ce protocole. En se basant sur le recrutement des patients dans le

protocole CHUSPAN I, avec un doublement des inclusions entre 1995 et 2003, lié à la renommée et à l'activité croissantes du réseau du GFEV, la période nécessaire d'inclusion pour cette étude CHUSPAN 2 est estimée à 2 ans au maximum. Une information sur le protocole sera faite régulièrement, en utilisant de multiples moyens, dont certains n'existaient pas en 2002 : réunions annuelles et site Internet du GFEV (<http://www.vascularite.com>), lettres d'informations électroniques aux médecins français ayant participé aux activités du GFEV (environ 500), diffusion par les sociétés savantes partenaires du GFEV lors de congrès annuels et sur leurs sites Internet (SNFMI, société nationale française de médecine interne ; CRI, club rhumatismes et inflammation ; SN, société de néphrologie ; GERM'o'P, Groupe d'étude et de recherche des maladies orphelines pulmonaires ; SPLF, Société de Pneumologie de Langue Française ; SFR, Société Française de Rhumatologie ; APNET, Association pédagogique nationale des enseignants de thérapeutique ; ORPHANET, serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins) et par les associations de patients atteints de vascularites (association française « Wegener et Vascularites Infos »).

9.4 Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire sera réalisée au terme des deux premières années d'inclusion.

Cette analyse permettra de s'assurer de l'absence d'effet délétère de l'azathioprine. Il est peu probable que la supériorité de l'un des traitements à l'étude puisse être identifiée par contre à ce terme.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et 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 alors rendues anonymes.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur.

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera faite conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

11.1 Procédures de monitoring

L'étude CHUSPAN 2 a un niveau de risque B. Le niveau de monitoring correspondant est le suivant :

- Monitoring de base : dossiers sources, critères d'inclusion, critères de non-inclusion, critère principal, évènements indésirables, traitements
- vérifications des consentements éclairés
- Surveillance des EIG, de la tolérance et des faits nouveaux

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

- Visite d'ouverture de chaque centre : après la première inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

- Lors des visites suivantes (une visite de monitoring à M12 et M24 dans chaque centre), les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,

- Vérification des consentements éclairés des patients
- Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.

- Visite de fermeture (à l'issue du gel des données, quelques mois après M24) : récupération des cahiers d'observation, documents de la recherche biomédicale, archivage.

11.2 Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation électronique et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être saisies dans les cahiers d'observation électronique (e-CRF) au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

L'anonymat des sujets sera assuré par un code alphanumérique à 8 caractères comprenant le numéro de centre, le numéro de randomisation du patient et ses initiales (première lettre du nom et première lettre du prénom) sur tous les documents nécessaires, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée.

Les données seront recueillies à l'aide d'un système de cahier de recueil électronique (e-CRF), rempli après chaque visite sur Internet par les médecins investigateurs de chaque centre. Ces formulaires e-CRF reprendront les différents items déjà utilisés dans les précédents protocoles du GFEV, adaptés spécifiquement pour cette étude. L'accès au formulaire de saisie sur Internet par les médecins investigateurs sera restreint par un code d'accès et un système de mot de passe personnel et unique pour chaque utilisateur. Chaque investigateur disposera en outre d'un profil spécifique lui attribuant des droits ou non à certaines des fonctions du système (saisie ou visualisation simple des données du patient inclus ou de l'ensemble des données de l'étude, possibilité de modification et de validation par les ARC, etc...). Le stockage des

données sera effectué sur un serveur sécurisé, avec cryptage des données lors des transmissions et copie de sauvegarde automatique interne sur le serveur qui hébergera la solution logicielle d'infogérance Cleanweb (à l'AP-HP, Bessières). La gestion et le contrôle de la qualité des données des patients seront effectués de façon conjointe par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) de l'Unité de Recherche Clinique (URC) Paris Centre et les médecins investigateurs et collaborateurs de l'étude à Cochin, dans le Pôle de Médecine du Pr. Guillevin. Les patients rempliront (à J30, M3, M6, M12 et M24) les échelles d'évaluation de leur qualité de vie, d'évaluation de leur autonomie et d'évaluation des activités de la vie quotidienne, dans des cahiers de recueil imprimés sur papier et spécialement conçus à leur intention, qu'ils renverront de façon trimestrielle au centre de gestion, l'URC Paris Centre, à l'aide d'une enveloppe T fournie. Le fichier e-CRF et la base de données attenante propre à l'étude CHUSPAN 2 feront l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL.

L'analyse finale des données sera effectuée à Cochin par les médecins investigateurs du centre coordonnateur de l'étude, et avec l'aide de méthodologistes, statisticiens et médecins experts en analyse et en informatique médicale à Cochin (Pr. Joël COSTE). Aucun de ces médecins investigateurs n'a, à ce jour, de conflit d'intérêt par rapport à ce protocole ou aux traitements testés.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur aura fourni au représentant du promoteur de la recherche une copie de son **curriculum vitae personnel daté et signé** et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

12.1 Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12,

se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

12.2 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes. L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

12.3 Modifications

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci sur l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet par le promoteur après paiement d'une taxe d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps et/ou d'une demande d'avis du CPP.

12.4 Déclaration CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une **méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004** car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une **procédure de déclaration simplifiée** lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001 simplifiée.

12.5 Note d'information et Consentement éclairé

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessitant par la recherche biomédicale.

Les malades inclus seront informés oralement et à l'aide d'un formulaire d'information, document écrit du déroulement protocole, et devront signer le formulaire de consentement s'ils acceptent d'y participer. Les patients peuvent avoir un délai de réflexion de 15 jours au maximum durant lequel ils recevront un traitement par corticostéroïdes, nécessaire dans tous les cas. Ils conservent la possibilité d'en sortir à tout moment sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, investigateur (*cf. note d'information et formulaire de consentement version n° 2 du 05/09/2008*).

12.6 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche. (*voir BPC, chapitre 8 : documents essentiels*)

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Assurance

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

14.2 Engagement scientifique

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de **l'engagement scientifique (document type DRCD)** daté et signé **par chaque investigateur** de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

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

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement et à la rédaction des résultats. Les médecins investigateurs ayant inclus des patients feront ensuite partie des auteurs dans l'ordre croissant du nombre de patients effectivement inclus

dans l'étude et selon le nombre d'auteurs autorisés par le journal sollicité. Le dernier auteur sera le GFEV.
Les autres investigateurs seront cités en Appendice de l'article.

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

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guillevin, L., et al., Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*, 2003. 49: p. 93-100.
2. Pagnoux, C., et al., Treatment of Churg-Strauss syndrome with poor prognosis factor(s) : results of a prospective randomized multicenter trial comparing corticosteroids and 6 vs. 12 pulses of cyclophosphamide [abstract]. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(9, suppl.): p. S-661.
3. Cohen, P., et al., Treatment of non-HBV polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with corticosteroids alone. Preliminary results of a prospective, multicenter trial in France. *Arthritis Rheum*, 2003. 48 (Suppl.) (9): p. S209.
4. Cohen, P., et al., Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognostic factor at baseline with corticosteroids alone. Preliminary results of a prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2003. 48 (Suppl.) (9): p. S209.
5. Jennette, J.C., et al., Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(2): p. 187-92.
6. Kussmaul, A. and R. Maier, Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med*, 1866. 1: p. 484-518.
7. Mahr, A., et al., Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(1): p. 92-9.
8. Frohnert, P. and S. Sheps, Long term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med*, 1967. 43: p. 8-14.
9. Moore, P.M., Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol*, 1995. 37 Suppl 1: p. S131-41.
10. Sack, M., J.T. Cassidy, and G.G. Bole, Prognostic factors in polyarteritis. *J Rheumatol*, 1975. 2(4): p. 411-20.
11. Blétry, O., et al., [Cardiac manifestations of periarteritis nodosa. Incidence of non-hypertensive cardiomyopathy]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1980. 73(9): p. 1027-36.
12. Pagnoux, C., A. Mahr, and L. Guillevin, [Abdominal and digestive manifestations in systemic vasculitides]. *Ann Med Interne (Paris)*, 2003. 154(7): p. 457-67.
13. Cohen, R.D., D.L. Conn, and D.M. Ilstrup, Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc*, 1980. 55(3): p. 146-55.
14. Guillevin, L., et al., Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1996. 75(1): p. 17-28.
15. Camilleri, M., et al., Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis. *Q J Med*, 1983. 52(206): p. 141-9.
16. Miller, D.L., Angiography in polyarteritis nodosa. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175(6): p. 1747-8.
17. Lightfoot, R.W., Jr., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(8): p. 1088-93.
18. Churg, J. and L. Strauss, Allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*, 1951. 27: p. 277-301.
19. Lhote, F., P. Cohen, and L. Guillevin, Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus*, 1998. 7(4): p. 238-58.
20. Sable-Fourtassou, R., et al., Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*, 2005. 143(9): p. 632-8.
21. Guillevin, L., et al., Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol*, 1988. 27(4): p. 258-64.

22. Masi, A.T., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*, 1990. 33(8): p. 1094-100.
23. Gayraud, M., et al., Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(3): p. 666-75.
24. Luqmani, R.A., et al., Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*, 1994. 87(11): p. 671-8.
25. Jarrousse, B., et al., Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*, 1993. 11(6): p. 615-21.
26. Godeau, B., et al., *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol*, 1994. 21(2): p. 246-51.
27. Mouthon, L., et al., Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore)*, 2002. 81(1): p. 27-40.
28. Guillevin, L., et al., Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999. 78(1): p. 26-37.
29. Hoffman, G.S., et al., Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992. 116(6): p. 488-98.
30. Gayraud, M., et al., Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(12): p. 1290-7.
31. Guillevin, L., et al., Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1995. 74(5): p. 238-53.
32. Cacoub, P., et al., Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(12): p. 3317-26.
33. Jayne, D., et al., A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003. 349(1): p. 36-44.
34. Guillevin, L., et al., A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(12): p. 2187-98.
35. Jayne, D.R., V.L. Esnault, and C.M. Lockwood, ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun*, 1993. 6(2): p. 207-19.
36. Martinez, V., et al., Intravenous immunoglobulins for relapses of ANCA-associated systemic vasculitides: final analysis of a prospective, open and multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(9 (Suppl.)): p. S649.
37. Pusey, C.D., et al., Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*, 1991. 40(4): p. 757-63.
38. Guillevin, L., et al., Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)*, 1997. 148(3): p. 198-204.
39. Langford, C.A., et al., A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(12): p. 2666-73.
40. Termeer, C.C., J.C. Simon, and E. Schopf, Low-dose interferon alfa-2b for the treatment of Churg-Strauss syndrome with prominent skin involvement. *Arch Dermatol*, 2001. 137(2): p. 136-8.
41. Metzler, C., et al., Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon {alpha}. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(8): p. 1242-3.
42. Langford, C.A., et al., Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med*, 1998. 129(1): p. 49-58.
43. Nowack, R., et al., Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(9): p. 1965-71.

44. Metzler, C., et al., Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(3): p. 315-20.
45. Bartolucci, P., et al., Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2002. 41(10): p. 1126-32.
46. Specks, U., et al., Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(12): p. 2836-40.
47. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005. 352(4): p. 351-61.
48. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al., Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1290-7.
49. Pagnoux, C., et al., Treatment of Churg-Strauss syndrome with poor prognosis factor(s): a prospective, randomized, multicenter trial comparing corticosteroids and 6 vs 12 cyclophosphamide pulses. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(9 (Suppl.)): p. S661.
50. Blumberg, H.M., et al., American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(4): p. 603-62.

ANNEXE II – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

TOTAL

Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée).

	Oui
1. Signes généraux	<input type="checkbox"/> (maximum 3)
Myalgies	<input type="checkbox"/> 1
Arthralgies ou arthrites	<input type="checkbox"/> 1
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/> 2
amaigrissement ≥ 2 kg	<input type="checkbox"/> 2
2. Signes cutanés	<input type="checkbox"/> (maximum 6)
Nécrose	<input type="checkbox"/> 2
Purpura	<input type="checkbox"/> 2
Ulcération(s)	<input type="checkbox"/> 4
Gangrène	<input type="checkbox"/> 6
Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite	<input type="checkbox"/> 2
3. Atteintes muqueuses et oculaires	<input type="checkbox"/> (maximum 6)
Ulcération buccale / granulome	<input type="checkbox"/> 2
Ulcération génitale	<input type="checkbox"/> 1
Inflammation lacrymale ou salivaire	<input type="checkbox"/> 4
Exophtalmie	<input type="checkbox"/> 4
Episclérite	<input type="checkbox"/> 2
Conjonctivite / blépharite / kératite	<input type="checkbox"/> 1
Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble	<input type="checkbox"/> 3
Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité	<input type="checkbox"/> 6
Uvéite	<input type="checkbox"/> 6
Vascularite rétinienne	<input type="checkbox"/> 6
Thrombose / hémorragie / exsudats rétinien	<input type="checkbox"/>
4. Signes ORL	<input type="checkbox"/> (maximum 6)
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal	<input type="checkbox"/> 6
Sinusite	<input type="checkbox"/> 2
Sténose sous-glottique	<input type="checkbox"/> 6
Baisse d'audition de transmission (conduction)	<input type="checkbox"/> 3
Baisse d'audition de perception (sensorielle)	<input type="checkbox"/> 6
5. Signes pulmonaires	<input type="checkbox"/> (maximum 6)
Wheezing / sibilants	<input type="checkbox"/> 2
Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	<input type="checkbox"/> 3
Epanchement pleural	<input type="checkbox"/> 4
Infiltrat pulmonaire radiologique	<input type="checkbox"/> 4
Sténose endobronchique	<input type="checkbox"/> 4
Hémorragie intra-alvéolaire	<input type="checkbox"/> 6
Détresse respiratoire	<input type="checkbox"/> 6

	Oui
6. Signes cardiaques	<input type="checkbox"/> (maximum 6)
Disparition d'un pouls	<input type="checkbox"/> 4
Atteinte valvulaire	<input type="checkbox"/> 4
Péricardite	<input type="checkbox"/> 3
Angor	<input type="checkbox"/> 4
Cardiomyopathie	<input type="checkbox"/> 6
Insuffisance cardiaque congestive	<input type="checkbox"/> 6
7. Atteinte digestive	<input type="checkbox"/> (maximum 9)
Péritonite	<input type="checkbox"/> 9
Diarrhée sanglante	<input type="checkbox"/> 9
Douleur abdominale (angor digestif)	<input type="checkbox"/> 2
8. Signes rénaux	<input type="checkbox"/> (maximum 12)
HTA	<input type="checkbox"/> 4
Protéinurie $> 1+$	<input type="checkbox"/> 4
Hématurie > 10 GR / champ	<input type="checkbox"/> 6
Créatininémie 125–249 $\mu\text{mol/l}$	<input type="checkbox"/> 4
Créatininémie 250–499 $\mu\text{mol/l}$	<input type="checkbox"/> 6
Créatininémie > 500 $\mu\text{mol/l}$	<input type="checkbox"/> 8
Augmentation de la Créatininémie $> 30\%$ ou diminution de la clairance de la créatinine $> 25\%$	<input type="checkbox"/> 6
9. Atteinte neurologique	<input type="checkbox"/> (maximum 9)
Céphalées	<input type="checkbox"/> 1
Méningite	<input type="checkbox"/> 3
Confusion, trouble de la conscience	<input type="checkbox"/> 3
Convulsions (non liées à l'HTA)	<input type="checkbox"/> 9
Atteinte médullaire (myélite)	<input type="checkbox"/> 9
Accident vasculaire cérébral	<input type="checkbox"/> 9
Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	<input type="checkbox"/> 6
Neuropathie périphérique sensitive	<input type="checkbox"/> 6
Neuropathie périphérique motrice	<input type="checkbox"/> 9

10. Autre atteinte spécifique

Préciser :

.....

.....

COCHER CETTE CASE SI TOUTES LES ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

ANNEXE III – Questionnaire de santé SF36

Date |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_| Visite : |__|_|

Code d'identification patient : |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances

(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

(entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

(entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
9. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.
copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1 3)

ANNEXE IV – Echelle d'évaluation des capacités fonctionnelles HAQ

Date |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_| Visite : |__|_|

Code d'identification patient : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|

Questionnaire d'évaluation des capacités fonctionnelles

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne. Répondez à toutes les questions et n'hésitez pas à ajouter vos commentaires au dos de ce questionnaire.

• Pendant les huit derniers jours, avez-vous été capable de :

(Entourez la réponse choisie)

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	Incapable de le faire
S'habiller et se préparer				
• Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements	0	1	2	3
• Vous laver les cheveux	0	1	2	3
Se lever				
• Vous lever d'une chaise	0	1	2	3
• Vous mettre au lit et vous lever du lit	0	1	2	3
Manger				
• Couper votre viande avec un couteau	0	1	2	3
• Porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein	0	1	2	3
• Ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit	0	1	2	3
Marcher				
• Marcher en terrain plat à l'extérieur	0	1	2	3
• Monter 5 marches	0	1	2	3

• Cochez chacun des appareils dont vous vous servez régulièrement pour effectuer ces activités :

- Canne Déambulateur
 Béquilles Chaise spécialement adaptée
 Chaise roulante
 Accessoire pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche...)
 Autre(s) (préciser) : _____

• Cochez chacun des items pour lesquels vous avez habituellement besoin de l'aide d'une autre personne :

- S'habiller et se préparer Manger
 Se lever Marcher

• **Au cours des huit derniers jours, quelle réponse décrit le mieux vos capacités :**
(Entourez la réponse choisie)

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	Incapable de le faire
Hygiène				
• Vous lavez et vous sécher entièrement	0	1	2	3
• Prendre un bain	0	1	2	3
• Vous asseoir et vous relever des toilettes	0	1	2	3
Attraper				
• Prendre un objet pesant 2,5 kg situé au dessus de votre tête	0	1	2	3
• Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre	0	1	2	3
Préhension				
• Ouvrir une porte de voiture	0	1	2	3
• Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois	0	1	2	3
• Ouvrir ou fermer un robinet	0	1	2	3
Autres activités				
• Faire vos courses	0	1	2	3
• Monter et descendre de voiture	0	1	2	3
• Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage	0	1	2	3

• **Cochez chacun des appareils ou accessoires dont vous vous servez régulièrement pour effectuer ces activités :**

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Siège de W-C surélevé | <input type="checkbox"/> Poignée ou barre de baignoire |
| <input type="checkbox"/> Siège de baignoire | <input type="checkbox"/> Ouvre pots (pour les pots déjà ouverts) |
| <input type="checkbox"/> Instrument à long manche pour
attraper les objets | <input type="checkbox"/> Instrument à long manche dans la
salle de bain |

Autre(s) (préciser) : _____

• **Cochez chacun des items pour lesquels vous avez habituellement besoin de l'aide d'une autre personne :**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hygiène | <input type="checkbox"/> Saisir et ouvrir des objets |
| <input type="checkbox"/> Atteindre et attraper | <input type="checkbox"/> Courses et tâches ménagères |

ANNEXE V – Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL)

Date |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|_| **Visite :** |__|_|_|
Code d'identification patient : |__|_|_|_|/|__|_|_|_|_|/|__|_|_|_|

Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié. Il peut être évalué à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL, Instrumental Activities of Daily Living).

- A) **capacités à utiliser le téléphone (entourer le chiffre correspondant à l'état de votre patient(e))**
1. vous vous servez du téléphone sur votre propre initiative, cherchez et composez les numéros
 2. vous composez un petit nombre de numéros bien connus
 3. vous répondez au téléphone mais n'appellez pas
 4. il vous est incapable d'utiliser le téléphone
- B) **faire les courses**
1. vous faites toutes vos courses de façon indépendante
 2. vous faites seulement les petits achats tout seul
 3. vous avez besoin d'être accompagné quelque soit la course
 4. vous êtes totalement incapable de faire les courses
- C) **préparation des repas**
1. vous prévoyez, préparez et servez vos repas de façon indépendante
 2. vous les préparez si on vous fournit les ingrédients
 3. vous êtes capable de réchauffer les petits plats préparés
 4. vous avez besoin qu'on vous prépare et qu'on vous serve vos repas
- D) **entretien de la maison**
1. vous entretenez seul la maison avec une aide occasionnelle, par ex. pour les gros travaux
 2. vous ne faites que les petits travaux d'entretien quotidiens
 3. vous faites les petits travaux mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant
 4. vous avez besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison
 5. vous ne pouvez pas participer du tout à l'entretien de la maison
- E) **lessive**
1. vous faites toute votre lessive personnelle ou la portez vous même au pressing
 2. vous lavez les petites affaires
 3. toute la lessive doit être faite par d'autres
- F) **moyens de transport**
1. vous pouvez voyager seul et de façon indépendante
 2. vous pouvez vous déplacer seul en taxi ou par autobus
 3. vous pouvez prendre les transports en commun s'il vous êtes accompagné
 4. le transport vous est limité au taxi ou à la voiture en étant accompagné
 5. vous ne vous déplacez pas du tout
- G) **responsabilité pour la prise des médicaments**
1. vous vous occupez vous même de la prise: dosage et horaire
 2. vous pouvez les prendre de vous même s'ils sont préparés et dosés à l'avance
 3. il vous est incapable de les prendre de vous même
- H) **capacités à gérer son budget**
1. vous êtes totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...)
 2. vous vous débrouillez pour les dépenses au jour le jour, mais vous avez besoin d'aides pour gérer votre budget à long terme
 3. vous êtes incapable de gérer l'argent nécessaire à payer vos dépenses au jour le jour

TOTAL = **somme des chiffres cerclés (de 8, meilleur score, à 31)**

ANNEXE VI - Questionnaire d'évaluation du recours aux soins.

A chaque visite, l'investigateur doit remplir le questionnaire de recours au soin suivant après avoir interrogé le patient. Seuls les événements survenus depuis la précédente visite sont consignés.

Hospitalisation

(ne pas inclure l'hospitalisation initiale qui aura été éventuellement nécessaire pour porter le diagnostic de vascularite)

Date d'hospitalisation : | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ |

Date de sortie : | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ |

Nombre de jours en réanimation ou unité de soins intensifs : | _ | _ | _ |

Motif d'hospitalisation :

Effet indésirable lié aux traitements préciser :

Autres préciser :

Recours à des soins ambulatoires / externes

(ne pas inclure les visites programmées par le protocole, pour traitement ou visite de suivi)

Date de consultation (ou de l'hôpital de jour) : | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ |

Raison de la consultation :

Effet indésirable lié aux traitements préciser :

Autres préciser :

Type de consultation :

Avec le médecin investigateur (ou un de ses collègues)

Avec le médecin généraliste habituel

Avec un médecin spécialiste hospitalier (en dehors des urgences)

Avec un médecin dans le cadre d'une urgence à l'hôpital

Avec un médecin urgentiste non hospitalier (SOS, SAMU...)

Autre / préciser : _____

Lieu de la consultation :

Hôpital

Cabinet du médecin (en dehors de l'hôpital)

Au domicile du patient

Autre / préciser : _____

Durée de la consultation (approximative) :

1-5 min

6-15 min

15-30 min

30-60 min

> 60 min : préciser : _____

Annexe VII - SEQUELLES LIEES A LA VASCULARITE (VDI – Vasculitis damage index)

Ne cocher que les symptômes présents depuis plus de 3 mois, depuis le début de la maladie, quelle qu'en soit l'origine (1 point par atteinte cochée).

SIGNES MUSCULO-ARTICULAIRES

- Atrophie ou faiblesse
- Arthrite érosive
- Fracture ostéoporotique
- Ostéonécrose aseptique
- Ostéomyélite

SIGNES CUTANEO-MUQUEUX

- Alopécie
- Ulcère(s) cutané(s)
- Ulcération(s) buccale(s)

SIGNES OPHTALMOLOGIQUES

- Cataracte
- Atteinte ou atrophie rétinienne
- Baisse d'acuité visuelle / diplopie
- Cécité monoculaire
- Cécité binoculaire
- Destruction orbitaire

SIGNES ORL

- Perte d'audition
- Obstruction, croûtes, écoulement nasal
- Effondrement/perforation de cloison nasale
- Sinusite chronique
- Destruction osseuse
- Sténose sous-glottique non opérée
- Sténose sous-glottique opérée

SIGNES PULMONAIRES

- HTAP
- Fibrose pulmonaire/excavations
- Infarctus pulmonaire
- Fibrose pleurale
- Asthme chronique
- Insuffisance respiratoire chronique
- Anomalies aux EFR

SIGNES CARDIOVASCULAIRES

- Angor ou pontage
- Infarctus du myocarde
- Cardiomyopathie
- Insuffisance cardiaque
- Atteinte valvulaire
- Péricardite-péricardectomie
- HTA PA Diastolique > 95 mmHg et/ou traitée

SIGNES VASCULAIRES PERIPHERIQUES

- Abolition d'un pouls
- Sténose d'un gros vaisseau
- Claudication artérielle
- Phlébite compliquée

SIGNES DIGESTIFS

- Infarctus/réssection intestinale
- Claudication digestive-mésentérique
- Pancréatite > 3 mois
- Péritonite chronique
- Sténose oesophagienne

REINS

- Diminution de clairance > 50%
- Protéinurie > 0.5g/jour
- Insuffisance rénale chronique
- Dialyse

SYSTEME NERVEUX

- Trouble cognitif majeur ou psychose
- Comitialité
- Accident vasculaire cérébral
- Atteinte de nerf crânien
- Neuropathie périphérique
- Myélite transverse

AUTRES SEQUELLES

- Ménopause
- Cancer
- Cystite/néoplasie de vessie liée au cyclophosp
- Décrire

TOTAL = (= nombres de cases cochées)

ANNEXE VIII : FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)

**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT
INDESIRABLE GRAVE (EIG) SUSCEPTIBLE D'ETRE DU
A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE**

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

____-____-____ DRCD - ____-____-____

**Cette fiche doit être retournée dûment complétée recto-verso au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99
A l'attention de Myriem CARRIER et de Julie TEQUI**

Date de notification :

____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ |
jj mm aaaa

Code de la Recherche : P 060243

N° EudraCT : 2007-003690-11 __

Déclaration initiale

Suivi d'EIG déclaré

Titre de la Recherche Biomédicale : « CHUSPAN 2 » : Nouvelle stratégie de traitement de la polyangéite microscopique, de la périartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic. Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle.

1) Nom et adresse du centre : _____

Centre n° : ____ | ____ | ____ | Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : _____

2) Identification du patient :

Nom : ____ | ____ | ____ | Prénom : ____ | ____ |
Code d'identification Patient : ____ | ____ | ____ | / ____ | ____ | ____ | / ____ | ____ | ____ |
N°centre/n°randomisation/Initiales (N/P)
Sexe : Masculin Féminin
Date de naissance : ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ |
Age : ____ | ____ | ans
Poids : ____ | ____ | ____ | kg
Taille : ____ | ____ | ____ | cm
Date d'inclusion : ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ |
Date de randomisation : ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ |

3) Evénement indésirable grave :

Décès
Mise en jeu du pronostic vital
Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :
Du ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | au ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | en cours
Incapacité ou invalidité
Anomalie congénitale
Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): _____

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Intensité : Légère Modérée Sévère

Date de survenue : ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | ____ | et heure de survenue : ____ | ____ | ____ | ____ |
jj mm aaaa hh min

Délai de survenue après la dernière prise : _____

5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité * (1,2,3 ou 4)
			____ ____ ____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____ ____ ____		
			____ ____ ____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____ ____ ____		
			____ ____ ____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____ ____ ____		

* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnu

6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité* (1,2,3 ou 4)
			____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____		
			____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____		
			____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____		
			____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____		

* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

7) Evolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises : non oui *Si oui, préciser :*

8) Date de disparition : ____|____|____|____|____|____| et heure de disparition : ____|____|____|____|
 jj mm aaaa hh min**9) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) :** non oui *Si oui, préciser :*

10) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non oui *Si oui, préciser date, nature et résultats :*

11) Traitements de la Recherche Biomédicale :Levée d'insu : non oui non applicable date : ____|____|____|____|____|____|

Résultat de la levée d'insu : _____

Ré-administration du (des) médicament(s) : non oui non applicable date : ____|____|____|____|____|____|

Si oui, le(s)quel(s) : _____

Récidive après ré-administration : non oui non applicable date : ____|____|____|____|____|____|**12) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :** au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____**Date :** ____|____|____|____| **Tampon du service :** **Nom :** _____ **Signature :****PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR Numéro d'identification de l'événement : EV I _ I _ I _ I**

Date de réception par le promoteur : ____|____|____|____|____|____|

Date de ce rapport : ____|____|____|____|____|____| initial suivi n°|____|____|**Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :** au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____**Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :** L'événement indésirable grave est attendu L'événement indésirable grave est inattendu**Commentaires du promoteur :** _____

Nom et qualité du représentant du promoteur : **Signature :**

Annexe IX - WHO - Common toxicity criteria

BLOOD / BONE MARROW

Toxicity	0	1	2	3	4
BL WBCWBC	> 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
BL BLY BLY	WNL	75,0 - normal	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0
BL HGB Hgb	WNL	10,0 - normal	8,0 - 10,0	8,5 - 7,9	< 6,5
BL GRA Granulocyte (i.e. neut + bands)	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	<0,5
BL LYM Lymphocytes	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	<0,5
BL HEM Hemorrhage (clinical)	none	mild, non transfusion	gross, 1 - 2 units transfusion per episode	gross, 3 - 4 units transfusion per episode	massive, > 4 units transfusion per episode

CARDIAC

Toxicity	0	1	2	3	4
CDFUN Function	none	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by less than 20 % of baseline value	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by more than 20 % of baseline value	mild CHF, responsive	severe or refractory CHF

GASTROINTESTINAL

Toxicity	0	1	2	3	4
GI DRY Mouth dryness	none	mild	moderate	severe	life threatening
GI NAU Nausea	none	mild	moderate	severe	life threatening
GI STO Stomatitis / oral	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness	painful erythema edema, or ulcers but can eat	painful erythema edema, or ulcers and cannot eat	mucosa necrosis and/or requires arenteral or enteral support
GI VOM Vomiting	none	1 episode in 24 hrs	2 - 5 episodes in 24 hrs	6 - 10 episodes in 24 hrs	> 10 episodes in 24 hrs or requiring parenteral support

GENITO-URINARY

Toxicity	0	1	2	3	4
GU BLA Bladder changes	none	light epithelial atrophy or minor telangiectasia	generalized telangiectasia	severe generalized telangiectasia (often reduction in bladder with petechiae or reduction in bladder capacity (< 15 ml))	necrosis or contracted bladder (capacity < 100 ml) or fibrosis / fistulae
GU CRE Creatinine	WNL	< 1,5 N	1,5 - 3,0 N	2,9 - 6,0 N	> 6,0 N
GU DSU Dysuria	none	dysuria non requiring treatment	dysuria requiring treatment	---	---
GUFRE Frequency	none	frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit	frequency of urination or nocturia < hourly	frequency an urgency and nocturia ³ hourly	---
GU HEM Hematuria	neg.	micro only	gross, no clots	gross + clots	requiring transfusion
GU PRO Proteinuria	no change	1 + or < 0,3 g% or < 3 g/l	2 - 3 + or 0,3 - 1,0 g% or 3 - 10 g/l	4 + or > 1 g% or > 10 g/l	nephrotic syndrome

HEPATIC

Toxicity	0	1	2	3	4
HP ALK Alk Phos or 5'nucleotidase	WNL	² 2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP ALT Transaminase SGPT (ALT)	WNL	² 2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP AST Transaminase SGOT (ALt)	WNL	² 2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP BIL Bilirubin	WNL	---	< 1,5 N	1,5 - 3,0 N	> 3,0 N
HP CLI Liver (clinical)	no change	---	---	precoma	hepatic coma
HP LDH LDH	WNL	² 2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N

INFECTION

Toxicity	0	1	2	3	4
	none	mild	moderate	severe	life threatening

METABOLIC

Toxicity	0	1	2	3	4
MT AMY Amylase	WNL	< 1,5 N	1,5 - 2,0 N	2,1 - 5,0 N	> 5,1 N
MTHOL Hypeglycemia cetoacidosis	< 116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 or

NEUROLOGIC

Toxicity	0	1	2	3	4
NECON Constipation hrs	none or no change	mild	moderate	severe	ileus > 96
NE HER Hearing not correctable	none or no change	asymptomatic, hearing loss on audiometry only	tinnitus	hearing loss interfering with function but correc- table with hearing aid	deafness
NE MOO Mood ideation	no change	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression	severe anxiety or depression	suicidal
NE MOT Motor	none or no change	subjective weakness no objective findings	mild subjective weak- ness without significant impairment of function	objective weakness with impairment of function	paralysis
NE SEN Sensory	none or no change	mild paresthesias, loss of deep tendon reflexes	mild or moderate objec- tive sensory loss ; moderate paresthesias	sensory loss of pares- thesias that interfere with function	---
NE VIS Vision	none or no change	---	---	symptomatic subtotal loss of vision	blindness

OTHER

OT ALL Allergy	none	transient rash fever <38;C (100,4;F)	urticaria, fever = 38;C (100,4;F) mild bronchospasm	serum sickness bronchospasm parenteral meds	anaphylaxis
OT FEV Fever in absence 104,0°F) for of infection (includes drug 24 hrs or fever fever) hypotension	none	37,1 - 38,0°C 98,7 - 100,4°F	38,1 - 40,0°C 100,5 - 104,0°F	> 40,0°C > 104,0°F for less than 24 hrs	> 40,0°C (> more than with
OT LTO Local toxicity (reaction at IV site)	none	mild	moderate	severe	---

PHLEBITIS

Toxicity	0	1	2	3	4
PH VEN Venous embolism	none	superficial	deep vein thrombosis not requiring anticoagulant therapy	deep vein thrombosis requiring anticoagulant therapy	pulmonary

PULMONARY

Toxicity	0	1	2	3	4
threatening	none	mild	moderate	severe	life

SKIN

Toxicity	0	1	2	3	4
SK ALO Alopecia	no loss	mild hair loss	pronounced or total hair loss	---	---
SK CHA Skin changes or necrosis	none	hyperpigmentation	atrophy	subcutaneous fibrosis	ulceration
SK DES Desquamation	none	dry desquamation	moist desquamation	confluent moist desq.	---
SK RAS Rash (not or due to allergy)	none or no change	scattered macular or papular eruption or erythema that is asymptomatic	scattered macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms	generalised sympto- matic macular, papular	exfoliative dermatitis or ulcerating dermatitis

Annexe X : Formulaire d'engagement scientifique avec monitoring

**FORMULAIRE D'ENGAGEMENT
SCIENTIFIQUE**



Code de la recherche biomédicale : P 060243

Titre de la recherche : « **CHUSPAN 2** : Nouvelle stratégie de traitement de la polyangéite microscopique, de la périartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic. Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle »

Numéro de version et date du protocole remis :

1. L'investigateur déclare diriger et surveiller la réalisation de la recherche biomédicale sus-citée sur son lieu de recherche.
2. L'investigateur est qualifié de par sa formation et son expérience professionnelle pour conduire cette recherche ainsi que le montre le **curriculum vitae daté et signé (avec son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins et son numéro Adeli)** qu'il a fourni au promoteur.
3. L'investigateur certifie qu'il s'engage à mener cette recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en accord avec la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi 2004-806 du 9 août 2004, ses décrets et arrêtés d'application.
4. L'investigateur s'engage à respecter les règles d'éthique médicale définies par l'Association médicale mondiale dans la déclaration d'Helsinki en vigueur et les règles de confidentialité.
5. L'investigateur a pris connaissance des pré-requis de cette recherche, du protocole et de ses annexes. Il s'engage notamment au respect du protocole pendant la recherche et à la bonne gestion des produits étudiés le cas échéant.
6. L'investigateurs atteste avoir reçu toutes les informations nécessaires au bon fonctionnement du cahier en ligne CleanWEB™ et s'engage à ne pas diffuser à un tiers son identifiant et mot de passe personnel de connexion.
7. L'investigateur certifie qu'il possède les moyens pour mener à bien la recherche concernée en terme de disponibilité, personnel, recrutement des personnes, plateau technique et environnement.
8. L'investigateur s'engage à obtenir le consentement libre et éclairé de toute personne susceptible de se prêter à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant. Celui-ci sera obtenu par lui-même ou ses collaborateurs médecins désignés, après information objective des personnes, remise du formulaire d'information et sera notifié par écrit, si possible après un délai de réflexion de la personne. A la fin de la recherche, l'ensemble des originaux des consentements obtenus sera archivé par le centre et un jeu complémentaire de tous les consentements sera fourni au promoteur sous enveloppe scellée.
9. L'investigateur accepte les visites périodiques des représentants du promoteur le cas échéant. Il mettra à leur disposition l'ensemble des documents source et matériels relatifs à la recherche afin d'assurer le contrôle de qualité des données enregistrées dans le cahier d'observation électronique. L'investigateur s'engage à informer périodiquement le promoteur du nombre des inclusions réalisées sur son lieu de recherche.
10. L'investigateur, ou ses collaborateurs médecins désignés le cas échéant, informeront dans les 48 heures le promoteur, selon les indications du protocole de la recherche, des événements indésirables graves ou fait(s) nouveau(x) qui surviendraient durant la recherche, à l'aide des formulaires remis.
11. L'investigateur s'engage à conserver pour chacun des patients à la fin de leur suivi, une édition papier de l'e-CRF validé (initialement générée au format pdf par le logiciel CleanWEB), datée automatiquement et signée par lui-même ainsi que l'ensemble des documents source qui sont pertinents dans le cadre de cette recherche.
12. L'investigateur accepte le principe d'un contrôle sous forme d'audit du promoteur et/ou d'inspection par les autorités de santé. Il accepte également de répondre dans les meilleurs délais à toute demande d'informations ou de données émanant du promoteur.
13. L'investigateur s'engage à informer l'AP-HP de toute publication mentionnant la présente recherche et d'y citer l'AP-HP comme promoteur de la recherche. Il s'engage également, si nécessaire, à collaborer à la rédaction du rapport final avec le coordonnateur de la recherche.
14. L'investigateur principal est le correspondant référent du promoteur dans chaque centre. Il accepte de former au protocole et de superviser le travail de l'équipe locale dont il a fourni une liste nominative au promoteur.

Nom et signature de l'investigateur principal :

Date :/...../.....

tampon du service

Annexe XI : Grille des EIG

<p>Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament ou un produit assimilé</p> <p>Risque de la Recherche : <u>1</u> <u>B</u> <u>1</u></p> <p>Le risque de la recherche biomédicale est évalué en fonction de la gravité des événements indésirables et du syndrome de Chung-Strimas sans facteur de mauvais pronostic : Etude prospective < Nouvelle stratégie de traitement de la troyenne le microscopique de la protéine moussue et du syndrome de la Chung-Strimas sans facteur de mauvais pronostic : Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle > - «Chuspan2»</p> <p>NE PAS NOTIFIER PAR FAX au promoteur (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p>	<p>Effets indésirables Non Graves affectant : (concomitantes, symptômes, faux ou faux positifs de la recherche)</p> <p>Effets indésirables Non Graves affectant : (concomitantes, symptômes, faux ou faux positifs de la recherche)</p> <p>Diagnostique quel qu'en soit la cause</p> <p>Lésions à l'épithélium de la muqueuse nasale</p> <p>Lésions à l'épithélium de la muqueuse nasale</p> <p>- Inflammation de la muqueuse nasale</p> <p>- Rhinite</p> <p>- Sinusite</p> <p>- Infection bactérienne</p> <p>- Infection fongique</p> <p>- Infection virale</p> <p>- Infection parasitaire</p> <p>- Infection opportuniste</p> <p>- Infection à mycoplasmes</p> <p>- Infection à chlamydiae</p> <p>- Infection à leptospires</p> <p>- Infection à rickettsies</p> <p>- Infection à toxoplasmes</p> <p>- Infection à cryptosporidies</p> <p>- Infection à isosporidies</p> <p>- Infection à microsporidies</p> <p>- Infection à balantidies</p> <p>- Infection à trichomonades</p> <p>- Infection à amébies</p> <p>- Infection à ciliates</p> <p>- Infection à flagellés</p> <p>- Infection à protozoaires</p> <p>- Infection à nématodes</p> <p>- Infection à cestodes</p> <p>- Infection à trematodes</p> <p>- Infection à acanthocéphales</p> <p>- Infection à plathelminthes</p> <p>- Infection à annélides</p> <p>- Infection à mollusques</p> <p>- Infection à arthropodes</p> <p>- Infection à champignons</p> <p>- Infection à bactéries</p> <p>- Infection à virus</p> <p>- Infection à parasites</p> <p>- Infection à protozoaires</p> <p>- Infection à nématodes</p> <p>- Infection à cestodes</p> <p>- Infection à trematodes</p> <p>- Infection à acanthocéphales</p> <p>- Infection à plathelminthes</p> <p>- Infection à annélides</p> <p>- Infection à mollusques</p> <p>- Infection à arthropodes</p> <p>- Infection à champignons</p> <p>- Infection à bactéries</p> <p>- Infection à virus</p> <p>- Infection à parasites</p>	<p>1. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p> <p>2. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p>	<p>3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p> <p>4. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p>	<p>5. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p> <p>6. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES AFFECTANT LE PROMOTEUR (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF</p> <p>Evénements autres : _____</p>
--	--	---	---	---

ANNEXE XII : Effets indésirables de l'azathioprine et des corticoïdes

➤ EFFETS INDESIRABLES DE L'AZATHIOPRINE :

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie, macrocytose, mégalo blastose et hypoplasie médullaire.

Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Plus rarement, peuvent survenir :

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée sévère.
- Manifestations d'hypersensibilité : elles se traduisent habituellement par de la fièvre associée le plus souvent à : vertiges, arthralgies, vomissements, frissons, myalgies, éruption cutanée, pancréatite, hépatite, troubles du rythme, pneumopathie, hypotension, altération de la fonction rénale. Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
- Rares cas de maladie hépatique veino-occlusive fatale, décrits en majorité chez les patients transplantés, traités de façon chronique par l'azathioprine.
- Cholestase et altération de la fonction hépatique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Alopecie, réversible dans la majorité des cas.
- Diminution de la résistance aux infections, notamment en cas d'association avec des corticostéroïdes chez des patients transplantés.

➤ EFFETS INDESIRABLES DES CORTICOIDES :

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragie digestive, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
 - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation psychomotrice ;
 - rarement : accès d'allure maniaque, confusion mentale ou onirique, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
 - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte

ADDENDUM AU PROTOCOLE :
LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS
mise à jour le 26/02/2010

DEPARTEMENT 06

– Service Médecine Interne / Cancérologie
Hôpital de l'Archet 1 - CHU de Nice
BP 3079
151, route St Antoine de Ginestière
06202 NICE CEDEX 3
Docteur Nathalie TIEULIE
Tél. 04 92 03 58 23
Fax 04 92 03 58 96
E-mail tieulie.n@chu-nice.fr

DEPARTEMENT 13 (3 centres)

– Service de Médecine Interne
Hôpital de la Timone
264, rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE cedex 5
Professeur Jacques SERRATRICE
Tél. 04 91 38 60 39
Fax 04 91 38 44 83
E-mail jserratrice@ap-hm.fr

– Service de Médecine Interne
CHR de Marseille Conception
147, Boulevard Baille
13385 MARSEILLE cedex 5
Docteur Karim MAZODIER
Tél. 04 91 38 35 01
Fax 04 91 38 35 02

- Service de Médecine Interne
C.H.U. - Hopital NORD
Assistance publique de Marseille
13 915 Marseille cedex 20
Pr Yves FRANCES
Tél : 04 91 96 87 12
Fax : 04 91 96 80 80
Mail : yfrances@ap-hm.fr

DEPARTEMENT 14 (4 centres)

– Service de Médecine Interne et
Immunopathologie - Niveau 18
CHU – Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN Cedex
Docteur Yann Ollivier
Même adresse
Tél. 02 31 06 66 90
Fax 02 31 06 49 54
e-mail : ollivier-y@chu-caen.fr

- Service de Néphrologie-Hémodialyse
Hôpital Clémenceau
Avenue Georges Clémenceau
14033 CAEN
Docteur Maxens FICHEUX
Tél. 02 31 27 26 48
Fax 02 32 27 23 15
e-mail : ficheux-m@chu-caen.fr

- Service de Médecine Vasculaire
C.H.U. Caen
14 033 CAEN cedex
Dr Claire LE HELLO

- Service de Médecine Interne
Centre hospitalier Robert Bisson
14 100 LISIEUX
Dr Loïk GEFFRAY - Chef de service

DEPARTEMENT 21 (2 centres)

– Service de Médecine Interne et
Maladies systémiques
Hôpital Général CHU
3, rue du Faubourg Raines
21033 DIJON CEDEX
Docteur Philip BIELEFELD
Tél. 03 80 29 37 73
Fax 03 80 29 38 45
E-mail philip.bielefeld@chu-dijon.fr

– Service de Médecine Interne-
Immunologie

Hôpital du Bocage
BP 1542
21034 DIJON CEDEX
Professeur Bernard BONNOTTE
E-mail bernard.bonnotte@chu-dijon.fr

DEPARTEMENT 22 (1 centre)

- Service de Pneumologie et Immuno-allergologie
Hôpital Yves le FOLL
BP 2367
22 023 St Briec cedex 1
Dr Myriam NIEL-DURIEZ
Tél : 02 96 01 71 23
Fax : 02 96 01 73 38
Mail : myriam.duriez@ch-stbriec.fr

DEPARTEMENT 25

- Médecine interne
Hôpital Jean Minjoz
Boulevard Fleming
25000 BESANCON
Docteur Helder GIL
Tél. 03 81 68 82 33
Fax 03 81 68 84 57
E-mail hgil@chu-besancon.fr

DEPARTEMENT 26 (1 centre)

- Service de Médecine Interne
Centre hospitalier de Valence
26 953 VALENCE
Dr Thierry ZENONE – PH

DEPARTEMENT 31

- Service de Néphrologie et Immunologie clinique
CHU Rangueil
1, Avenue Jean Poulhes
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9
Professeur Jacques POURRAT
Tél. 05 61 32 32 88
Fax 05 61 32 27 75
E-mail pourrat.j@chu-toulouse.fr

DEPARTEMENT 33 (2 centres)

- Service de Médecine Interne
Hôpital Haut L'évêque
5 avenue Magellan
33604 PESSAC CEDEX
Professeur Jean-François VIALARD
Tél. 05 57 65 64 83
Fax 05 57 65 64 84
E-mail jean-francois.viallard@chu-bordeaux.fr

- Service de Médecine Interne
Hôpital Saint-André
1, rue Jean Burguet
33075 BORDEAUX CEDEX
Professeur Joël CONSTANS
Tél. 05 56 79 58 16
Fax 05 56 79 58 03
E-mail joel.constans@chu-bordeaux.fr

DEPARTEMENT 34 (2 centres)

- Service de Médecine Interne A
Hôpital St Eloi
80, avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Professeur Alain LE QUELLEC
Tél. 04 67 33 70 17
Fax 04 67 33 72 91
E-mail a-lequellec@chu-montpellier.fr

- Service de Médecine Interne
Centre Hospitalier de Béziers
2, rue Valentin Haüy
BP 740
34 525 BEZIERS Cedex
Dr Oziol

DEPARTEMENT 35 (2 centres)

- Service de Médecine Interne
CHU de Rennes - Hôpital Sud
16, bd de Bulgarie BP 90347
35203 RENNES
Professeur Patrick JEGO
Tél. 02 99 26 71 28

Fax 02 99 26 71 98
E-mail patrick.jego@chu-rennes.fr

Professeur Philippe DELAVAL
Service de Pneumologie
Centre Cardio Pneumologique
2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes 9
Tél. 02 99 28 24 81
E-mail philippe.delaval@chu-rennes.fr

DEPARTEMENT 37

– **Service de Médecine Interne (Neuro - Réa)**
Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnellé
37044 TOURS CEDEX 1
Docteur Elisabeth DIOT
Tél. 02 47 47 98 19
Fax 02 47 47 97 83
E-mail ediot@med.univ-tours.fr

– **Service de Néphrologie – Immunologie clinique**
Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnellé
37044 TOURS CEDEX 1
Docteur Matthias BUCHLER
Tél. 02 47 47 37 46
Fax 02 47 47 38 02
E-mail buchler@med.univ-tours.fr

- **Service de Pneumologie**
Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnellé
37044 TOURS CEDEX 1
Professeur P DIOT

DEPARTEMENT 38 (2 centres)

– **Service de Néphrologie**
CHU DE GRENOBLE
38 043 GRENOBLE
Docteur Pierre-Louis CARRON
Tél. 04 76 76 55 17
Fax 04 76 76 51 48
E-mail plcarron@chu-grenoble.fr

- **Service de Médecine Interne**
Centre Hospitalier Pierre Oudot
30, avenue Pierre Tixier
BP 348
38 317 Bourgoin Jallieu Cedex
Dr Marielle ROUX

DEPARTEMENT 40 (1 centre)

– **Service de Médecine Interne**
C. H. de Dax
Boulevard Yves du Manoir
BP323
40 107 Dax cedex
Docteur François LIFERMANN
Tél. 05 58 91 48 43
Fax 05 58 91 42 91
E-mail lifermannf@ch-dax.fr

DEPARTEMENT 42

– **Service de Médecine Interne**
HOPITAL NORD
CHU DE SAINT ETIENNE
42055 ST ETIENNE CEDEX 2
Professeur Pascal CATHEBRAS
Tél. 04 77 82 83 42
Fax 04 77 82 84 58
E-mail pascal.cathebras@chu-st-etienne.fr

DEPARTEMENT 44 (2 centres)

– **Service de Médecine Interne A**
Hôtel Dieu
Rue Alexis Ricordeau - BP 1005
44035 NANTES CEDEX 01
Professeur Mohamed HAMIDOU
Tél. 02 40 08 33 41
Fax 02 40 08 33 79
E-mail mohamed.hamidou@chu-nantes.fr

- **Service de Néphrologie –**
Immunologie Clinique
CHU Nantes
30, boulevard Jean Monnet
44 093 NANTES

Professeur Maryvonne HOURMANT
Tél. 02 40 08 74 45
Fax 02 40 08 46 60
E-mail maryvonne.hourmant@chu-nantes.fr

DEPARTEMENT 45

– **Unité de Rhumatologie**
C.H.R. d'Orléans
Porte Madeleine
1 route Porte Madeleine
BP 2439
45032 ORLEANS CEDEX 1

Docteur Stéphanie RIST
Tél. 02 38 61 31 78
Fax 02 38 74 40 12
E-mail stephanie.rist@chr-orleans.fr

DEPARTEMENT 49 (2 centres)

– **Service de Néphrologie**
CHU d'Angers
4, rue Dominique Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9
Professeur Jean-François SUBRA
Tél. 02 41 35 39 34
Fax 02 41 35 48 92
E-mail jfsubra@chu-angers.fr

– **Service de Médecine C, Endocrinologie,**
Médecine Interne
CHU d'Angers
4, rue Dominique Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9
Dr Christina LAVIGNE
Tél. 02 41 35 77 00
E-mail chlavigne@chu-angers.fr

DEPARTEMENT 51 (3 centres)

– **Unité de Médecine Interne**
CHU Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 REIMS CEDEX
Professeur Jean-Loup PENNAFORTE
Tél. 03 26 78 71 40
Fax 03 26 78 40 89

E-mail jlpennaf@chu-reims.fr

– **Service de Médecine Interne**
CHU Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 REIMS Cedex

Professeur Roland JAUSSAUD
Tél. 03 26 78 71 92 ou 73 02
Fax 03 26 78 40 90
E-mail rjaussaud@chu-reims.fr

- **Service de Rhumatologie**
C.H.R. Sébastopol
48, rue de Sébastopol
51092 REIMS

Docteur Pascal BROCHOT
Tél. 03 26 78 44 70
Fax 03 26 78 45 50
E-mail pbrochot@chu-reims.fr

DEPARTEMENT 53 (1 centre)

- **Service de Médecine Interne**
CH Laval
33, rue du Haut-Rocher
53 015 LAVAL CEDEX
Dr Rémi VATAN
Tél : 02 43 66 51 53
Fax : 02 43 66 50 36
E-mail remi.vatan@chlaval.fr

DEPARTEMENT 54 (2 centres)

- **Service de Médecine Interne et**
Médecine Vasculaire
Hôpital de Brabois - Adultes CHU de
Nancy
Rue du Morvan

54511 VANDOEUVRE cedex
Docteur Denis WAHL
Tél. 03 83 15 36 14
Fax 03 83 68 36 16
E-mail d.wahl@chu-nancy.fr

- **Service de Médecine Interne**
Immunologie Clinique
C.H.R.N - Hôpital Central

**29, avenue du Mal de Lattre de Tassigny
CO n 34
54035 NANCY cedex**
Professeur Jean-Dominique De KORWIN
Tél. 03 83 85 23 49 ou 10 37
Fax 03 83 85 12 34
E-mail jd.dekorwin@chu-nancy.fr

DEPARTEMENT 56

– **Service de Médecine Interne
CH Bretagne Atlantique de Vannes
56017 VANNES Cedex**
Docteur Pascal GODMER
Tél. 02 97 01 46 34 ou 41 45
Fax 02 97 01 45 67
E-mail pascal.godmer@ch-bretagne-atlantique.fr

DEPARTEMENT 57 (1 centre)

- **Service de Médecine Interne – Médecine
Vaculaire – Immunologie Clinique
Hôpital Ste Blandine
3, rue Cambout
57 045 METZ CEDEX 1**
Dr François MAURIER
Tél : 03 87 39 47 01
Fax : 03 87 39 47 38
E-mail francois.maurier@fondation-ste-blandine.fr

DEPARTEMENT 59 (3 centres)

– **Service de Médecine Interne
Hôpital Claude Huriez
Place de Verdun
59037 LILLE CEDEX**
Professeur Pierre-Yves HATRON
E-mail pyhatron@chru-lille.fr

– **Service de Néphrologie et Médecine interne
CHG de Valenciennes
Avenue Désandrouin - BP 479
59322 VALENCIENNES CEDEX**
Docteur Xavier KYNDT
E-mail kyndt-x@ch-valenciennes.fr

- **Service de Pneumologie et Immuno-
allergologie
Pôle des maladies infectieuses
Hôpital Albert Calmette
59037 LILLE CEDEX**
Professeur Benoît WALLAERT
Tél 03 20 44 59 48
Fax 03 20 44 57 68
E-mail bwallaert@chru-lille.fr

DEPARTEMENT 63 (2 centres)

– **Service de Medecine Interne
Hôpital Gabriel Montpied
BP 69
63 003 Clermont Ferrand cedex 1**
Professeur Olivier AUMAITRE
Tél. 04 73 751 435
Fax 04 73 751 436
E-mail oaumaitre@chu-clermontferrand.fr

– **Service de Medecine Interne
Hôtel Dieu CHU CLERMONT
FERRAND
Boulevard Léon Malfreyt
63000 CLERMONT-FERRAND**
Docteur Marc RUIVARD
Tél. 04 73 750 085
Fax 04 73 750 361
E-mail mruivard@chu-clermontferrand.fr

DEPARTEMENT 64 (1 centre)

- **Service de Medecine Interne -
rhumatologie
C.H. Pau
4, boulevard Hauterive
64 046 PAU CEDEX**
Dr Xavier DELBREL
Tél : 05 59 92 49 13
Fax : 05 59 72 67 15
E-mail : xavier.delbrel@ch-pau.fr

DEPARTEMENT 66 (1 centre)

- **Service de Médecine Interne
C.H. Perpignan**

66 000 PERPIGNAN

Dr Pascale SORIA

Tél : 04 68 61 65 36

Fax : 04 68 61 76 78

E-mail pascale.soria@ch-perpignan.fr

DEPARTEMENT 67 (8 centres)

– **Service de Medecine Interne**

Clinique Médicale B

Hôpital Civil

BP 426

67091 STRASBOURG CEDEX

Professeur Emmanuel ANDRES

Service de Médecine Interne et Nutrition

Hôpital Civil BP 426

67091 STRASBOURG CEDEX

E-mail : emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr

- **Service de Rhumatologie**

CHU Hautepierre

1 avenue Molière

67098 STRASBOURG CEDEX

Professeur Jean SIBILIA

Tél. 03 88 12 79 54

Fax : 03 88 12 81 50

E-mail jean.sibilia@chru-strasbourg.fr

jean.sibilia@wanadoo.fr

- **Service de Médecine Interne**

Hôpital Hautepierre

1 avenue Molière

67098 STRASBOURG CEDEX

Professeur Bernard GOICHOT

E-mail bernard.goichot@chru-strasbourg.fr

- **Service de Dermatologie**

Hôpital Civil BP 426

67091 STRASBOURG CEDEX

Pr Dan LIPSKER

E-mail dan.lipsker@chru-strasbourg.fr

– **Service de Medecine Interne - Immunologie**

Clinique - Médicale A

HOPITAL CIVIL

Place de l'Hôpital - B.P. 426

67091 STRASBOURG CEDEX

Docteur Poindron

- **Service de Médecine Interne**

Rhumatologie

Hôpital Pasteur

39, avenue de la Liberté

68 000 COLMAR

Dr Laure FEDERICI

Tél : 03 89 12 41 16

Fax : 03 89 12 45 72

E-mail laure.federici@ch-colmar.fr

DEPARTEMENT 69 (3 centres)

– **Service de Pneumologie**

Centre de référence des maladies

orphelines pulmonaires

Hôpital Louis Pradel

28, avenue Doyen Lépine

69677 LYON (Bron) Cedex

Pr Vincent COTTIN

- **Service de Médecine Interne**

Pavillon Giraud

Centre Hospitalier Lyon Sud

69495 PIERRE BENITE CEDEX

Professeur Isabelle DURIEU

Tél : 04 78 86 14 65

Fax : 04 78 86 32 64

Email : isabelle.durieu@chu-lyon.fr

– **Service de Médecine Interne**

Hôpital Edouard Herriot

3, place d'Arsonval

69003 LYON

Docteur Brigitte COPPERE

E-mail brigitte.coppere@chu-lyon.fr

DEPARTEMENT 72

– **Service de Rhumatologie**

Hôpital du Mans

194, avenue Robillard

72037 LE MANS CEDEX

Docteur Xavier PUECHAL

Tél. 02 43 43 26 56

Fax 02 43 43 28 10

E-mail xpuechal@ch-lemans.fr

DEPARTEMENT 74 (1 centre)

– Service de Néphrologie - Hémodialyse
C. H. Annecy

1, avenue de l'hôpital Metztesy
BP 90074

74 374 PRINGY cedex

Docteur Philippe POINTET

Tél. 04 50 63 63 27

Fax 04 50 63 66 04

E-mail ppointet@ch-annecy.fr

DEPARTEMENT 75 (Paris 4^{ème})

– Service de Medecine Interne
Hôtel-Dieu

1, place du Parvis Notre Dame
75181 Paris Cedex 04

Docteur Elisabeth ASLANGUL

Tél. 01 42 34 83 46

Fax 01 42 34 85 88

elisabeth.aslangul@htd.aphp.fr

DEPARTEMENT 75 (Paris 10^{ème} – 2 centres)

– Service de Medecine Interne
Hôpital Saint-Louis

1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS cedex 10

Docteur Anne BOURGARIT

Tél. 01 42 49 97 66

Fax 01 42 49 97 69

E-mail anne.bourgarit@sls.aphp.fr

– Service de Médecine Interne
Hôpital Lariboisière

2, rue Ambroise-Paré
75475 PARIS Cedex 10

Docteur Karine CHAMPION

Tél. 01 49 95 63 48

Fax 01 49 95 84 46

E-mail karine.champion@lrb.aphp.fr

DEPARTEMENT 75 (Paris 12^{ème})

– Service de Medecine Interne
Hôpital Saint Antoine

184, rue du Faubourg St Antoine
75571 PARIS cedex 12

Professeur Cabane

DEPARTEMENT 75 (Paris 13^{ème})

– Service de Médecine Interne II (Pr
PIETTE)

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83, boulevard de l'Hôpital

75013 PARIS

Professeur Patrice CACOUB

Tel : 01 42 17 80 31

Fax : 01 42 17 80 32

E-mail patrice.cacoub@psl.aphp.fr

- Service de Médecine Interne 1 du Pr
Herson

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83, boulevard de l'Hôpital

75013 PARIS

Dr BENVENISTE

DEPARTEMENT 75 (Paris 14^{ème})

– Pôle de Médecine

Hôpital Cochin

27, rue du Faubourg Saint-Jacques

75 679 Paris Cedex 14

Professeur Loïc GUILLEVIN

DEPARTEMENT 75 (Paris 15^{ème} – 3 centres)

– Service de Medecine Interne

Hôpital Européen Georges Pompidou

20, rue Leblanc

75908 PARIS Cedex 15

Docteur Arlet

– Service de Médecine Interne et
Immunologie Clinique

Hôpital Européen Georges Pompidou

20, rue Leblanc

75908 PARIS Cedex 15

Professeur Laurence WEISS

Tél. 01 56 09 27 01

Fax 01 56 09 28 59
E-mail laurence.weiss@hop.egp.aphp.fr

- Service de Néphrologie
Hôpital Européen Georges Pompidou
20, rue Leblanc
75908 PARIS Cedex 15
Docteur Alexandre KARRAS
Tél. 01 56 09 37 60
Fax 01 56 09 30 92
E-mail alexandre.karras@egp.aphp.fr

DEPARTEMENT 75 (Paris 18^{ème} – 3 centres)

– Service de Pneumologie
CHU Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri-Huchard
75877 PARIS cedex 18
Professeur Bruno CRESTANI
Tél. 01 40 25 68 00
Fax 01 40 25 88 18
E-mail bruno.crestani@bch.aphp.fr

– Service de Medecine Interne
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri-Huchard
75877 PARIS cedex 18
Professeur Thomas PAPO
Tél. 01 40 25 87 05
Fax 01 40 25 88 45
E-mail thomas.papo@bch.aphp.fr

– Service de Rhumatologie
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri-Huchard
75877 PARIS cedex 18
Professeur Olivier MEYER
Tél. 01 40 25 74 03
Fax 01 42 29 06 88
E-mail olivier.meyer@bch.aphp.fr

DEPARTEMENT 75 (Paris 20^{ème} – 1 centre)

– Service de Medecine Interne
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75970 PARIS cedex 20
Docteur BACHMEYER

Tél. 01 56 01 60 77
Fax 01 56 01 70 82
E-mail claude.bachmeyer@tnn.aphp.fr

DEPARTEMENT 76

– Département de Médecine Interne
Pavillon de l'Argillère
CHU de Bois-Guillaume
76031 ROUEN cedex
Professeur Isabelle MARIE
Tél. 02 32 88 90 03
Fax 02 32 88 90 26
E-mail isabelle.marie@chu-rouen.fr

DEPARTEMENT 79

- Service de Medecine Interne
Pôle de Médecine
CH G. Renon
Avenue Charles de Gaulle
79 000 NIORT Cedex
Docteur Claire DELAUNAY-
BLANCHARD
Tél 05 49 78 35 62
Fax 05 49 78 35 63
Mail claire.blanchard-delaunay@ch-
niort.fr

DEPARTEMENT 80

– Service de Medecine Interne
CHU Amiens Nord
Place Victor Pauchet
80000 AMIENS
Professeur JP DUCROIX

DEPARTEMENT 84

– Service de Médecine Interne -
Néphrologie
Centre Hospitalier d'Avignon
305, rue Raoul Follereau
84902 AVIGNON Cedex 9
Docteur Pierre GOBERT
Tél. 04 32 75 30 59

Fax 04 32 75 30 42
E-mail pierre.gobert@numericable.fr

DEPARTEMENT 86

– Service de Médecine Interne
Hôpital Jean Bernard
350, avenue Jacques Coeur - BP 577
86021 POITIERS CEDEX
Professeur Pascal ROBLOT
Tél. 05 49 44 44 22
Fax 05 49 44 43 83
E-mail p.roblot@chu-poitiers.fr

DEPARTEMENT 87

– Service de Médecine Interne A
CHU Dupuytren
2, avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX
Docteur Anne-Laure FAUCHAIS
Même adresse
E-mail anne-laure.fauchais@chu-limoges.fr

DEPARTEMENT 92 (4 centres)

- Service de Médecine Interne
Hôpital Beaujon
100, boulevard du Général Leclerc
92110 CLICHY
Docteur Virginie LUTZ-ZARROUK

– Service de Médecine Interne
Hôpital Antoine Béclère
157, rue de la Porte Trivaux
92140 CLAMART
Docteur Renato FIOR
Tél. 01 45 37 41 47 ou 44 06
Fax 01 46 31 22 77
E-mail renato.fior@abc.aphp.fr

– Service de Médecine Interne
Hôpital Ambroise Paré
9, avenue Charles-de-Gaulle
92 100 BOULOGNE BILLANCOURT
Pr Thomas HANSLIK
Service de Médecine Interne

Tél. 01 49 09 56 38
Fax 01 49 09 58 93
E-mail thomas.hanslik@apr.aphp.fr

– Service de Médecine Interne
Hôpital Foch
40, rue Worth - BP 36
92150 SURESNES
Docteur Jean-Emmanuel KAHN
Service de Médecine Interne
Tél. 01 46 25 23 08
Fax 01 46 25 26 20
E-mail je.kahn@hopital-foch.org

DEPARTEMENT 93 (4 centres)

– Service de Médecine Interne
Hôpital Avicenne
125, route de Stalingrad
93009 Bobigny
Dr Claire LARROCHE
Tél. 01 48 95 54 57
Fax 01 48 95 54 50
E-mail claire.larroche@avc.aphp.fr

– Service de Médecine Interne
Hôpital Jean Verdier
Avenue du 14 Juillet
93143 BONDY Cedex
Professeur Olivier FAIN
Tél. 01 48 02 63 96
Fax 01 48 02 63 61
E-mail olivier.fain@jvr.aphp.fr

-Service de Médecine Interne
Hôpital Robert Ballanger
Bld Robert Ballanger
93 602 AULNAY SOUS BOIS cedex
Dr Régis SABLE FOURTASSOU

- Service de Médecine Interne
C.H.I. André Grégoire
Boulevard de la Boissière
93 100 MONTREUIL
Docteur Marie-Hélène ANDRE
Tél. 01 49 20 33 93
Fax 01 49 20 34 65
E-mail maris-helene.andre@chi-gregoire-andre.fr

DEPARTEMENT 94 (3 centres)

– **Service de Médecine Interne 1**
Hôpital Henri Mondor
51, av du Maréchal de Tassigny
94010 CRETEIL Cedex
Docteur Limal

– **Service de Rhumatologie**
CHU de Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 LE KREMLIN BICETRE Cedex
Professeur Xavier MARIETTE
Tél.01 45 21 37 58
Fax 01 45 21 37 57
E-mail xavier.mariette@bct.aphp.fr

– **CHIC Créteil**
Service de Médecine Interne
Avenue de Verdun
94 010 CRETEIL
Dr Isabelle DELACROIX
Tél. 01 45 17 54 84
E-mail isabelle.delacroix@chicreteil.fr

DEPARTEMENT 95 (2 centres)

– **Service de Rhumatologie**
Centre Hospitalier René Dubois
6, avenue de l'Ile-de-France
95301 PONTOISE CEDEX
Docteur PERTUISET Edouard
Tél. 01 30 75 43 90 ou 42 76
Fax 01 30 75 53 56
E-mail edouard.pertuiset@ch-pontoise.fr

- **Service de Médecine Interne**
Centre Hospitalier Simone Veil
28, rue du Dr Roux
95 600 EAUBONNE
Docteur Jean-Luc SARAUX
Tél. 01 34 06 62 21
Fax 01 34 06 62 29
E-mail jean-luc.saraux@ch-simoneveil.fr

DEPARTEMENT 97

– **Service de Médecine Interne et Rhumatologie**

CHU Fort de France
Hôpital Zobda Quitman
BP 632
97 261 FORT DE FRANCE Cedex
Docteur Christophe DELIGNY
Tél. 05 96 55 22 55
Fax 05 96 45 84 45
E-mail chrdeligny@wanadoo

Nouveaux centres déclarés dans l'amendement n°3 :

Dr Denis MULLEMAN
Rhumatologie du Dr Jean-Pierre VALAT
C.H.R.U.Hôpital Trousseau
37 044 TOURS cedex 9

Dr Patrick MERCIER
Chef de Service
Médecine Interne
G.H. St André
1, rue Burguet
33 075 BORDEAUX

Dr Nicolas VELMANS
Chef de Service
Médecine Interne-Neurologie
Hôpital Pierre Le Damany
22 303 LANNION cedex

Pr Dominique ISRAEL-BIET
Pneumologie HEGP
20, rue Leblanc
75 015 PARIS

Dr Jean-Gérard LAPUYADE
Médecine Interne et Rhumatologie
C.H. de Brive
3, boulevard Docteur Verlhac
19 100 BRIVE LA GAILLARDE

Dr Marie WISLEZ
Pneumologie
HOPITAL TENON
4, rue de la Chine
75 970 PARIS Cedex 20

Dr Leïla TRICOT

Néphrologie du Dr Delahousse
Hôpital FOCH
40, rue Worth
BP 36
92 151 SURESNES Cedex

Dr Pierre BATAILLE - Chef de service
Néphrologie
Hôpital du Docteur Duchenne
Allée Jacques Monod
BP 609
62 321 BOULOGNE SUR MER

Dr Frédéric GRASSIN
Pneumologie
Hôpital d'Instruction des Armées
Rue du Colonel Fontferrier
29 200 BREST

Dr Pierre-Louis CARAMAN
Médecine Interne - Néphrologie – Hémodialyse
Centre Hospitalier Régional Metz Thionville
(C.H.R- Hôpitaux de Thionville)
1, rue Friscati
57 100 THIONVILLE

Dr Brigitte GILSON
Médecine A - Médecine Interne
Centre Hospitalier de Verdun
Hôpital Saint-Nicolas
Rue d'Authouard
B.P 20713
55 107 VERDUN cedex

Dr Bruno GRAFFIN
Médecine Interne
Hôpital d'Instruction des Armées Legouest
27, avenue Plantière
B.P. 90 001
57 077 METZ Cedex 03

Dr Gérard MANGENOT
Néphrologie – Hémodialyse
Hôpitaux privés de Metz
Site de Saint André
2, rue Chatillon
B.P. 50008
57 003 METZ Cedex 1

Dr Catherine HANROTEL

Néphrologie
C.H.U.de la Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29 200 BREST

Dr Aurélien DELLUC
Département de Médecine Interne et de
Pneumologie
C.H.U.de la Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29 200 BREST

Dr Laurent SAILLER
Médecine Interne
C.H.U. Purpan
1, Place du Dr Baylac
31 059 TOULOUSE Cedex 9

Dr Arnaud CONSTANTIN
Rhumatologie
C.H.U. Purpan
1, Place du Dr Baylac
31 059 TOULOUSE Cedex 9

Dr José LENOACH
Rhumatologie
C.H. CHOLET
1, rue Marengo
49 325 CHOLET Cedex

Dr Marie ESSIG
Néphrologie - Dialyse – Transplantations
C.H.U. Limoges
2, Avenue Martin Luther – King
87 042 LIMOGES Cedex

Pr Pierre KAMINSKY
Médecine Interne (orientée vers les
maladies Orphelines et Systémiques)
C.H.R.U. NANCY - Hôpital de BRABOIS
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY

Dr Edouard BEGON
Médecine Interne –Dermatologie
C.H. René Dubos
6, avenue de l'Ile de France
95 300 PONTOISE

Dr Pierre FOULLON
Médecine Interne - Endocrinologie
C.H. La Dracenie
83 300 DRAGUIGNAN

Dr Jean-Baptiste THOREL
Médecine Interne – Rhumatologie
Centre hospitalier de Bretagne Sud
BP 2233
56 322 LORIENT Cedex

Dr Rodenah MECKENSTOCK
Médecine Interne et Maladies infectieuses
Centre hospitalier de Versailles
Hôpital André Mignot
177, rue de Versailles
78 157 LE CHESNAY Cedex

Pr Eric DAUGAS
Néphrologie
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri-Huchard
75 018 PARIS

Pr Vincent ESNAULT
Néphrologie
Hôpital Pasteur
Pavillon S
30, voie romaine
06 002 NICE

Nouveaux centres déclarés dans l'amendement n°4 :

Dr Jean-François DUNAND
Service de Médecine Interne
Hôpital de Meaux
6-8, rue Saint Fiacre
B.P. 218
77 100 MEAUX

Dr Isabelle LEMOAL
Médecine Interne et Maladies infectieuses
CH de St Briec
Hôpital Yves le Foll
10 rue Marcel Proust
22 000 SAINT BRIEUC

Dr Hilario NUNES
Service de Pneumologie
Hôpital Avicenne
125, boulevard de Stalingrad
93 000 BOBIGNY

Dr Benoît VENDRELY
Service de Néphrologie
CHU Bordeaux
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba-Leon
33 076 BORDEAUX Cedex

Dr Martine GAYRAUD
**Service de Médecine Interne-
Rhumatologie**
Institut Mutualiste Montsouris
42, boulevard Jourdan
75 674 PARIS Cedex 14

Dr Laure DOUVILLE-LAHAXE
**Service de Médecine Interne-
Diabétologie**
Centre hospitalier intercommunal Seine-
Eure
17, rue Saint Louis
27 000 EVREUX

Dr Bruno GOMBERT
**Service de Médecine Interne et
Rhumatologie**
Centre Hospitalier Général La Rochelle
Clinique Médicale
Rue du Dr Schweitzer
17 019 LA ROCHELLE Cedex 01

