STATVAS

Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

Code P120127
EudraCT 2013-002531-15

Promoteur Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23 1, avenue Claude Vellefaux, 75 010 Paris Chef de Projet : Mireille Toy-Miou Tel: 01 44 84 17 43 / Fax: 01 44 84 17 01 mireille.toy-miou@aphp.fr	**Responsable scientifique** Pr Loïc Guillevin Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 01 58 41 13 21 / Fax: 01 58 41 14 60 loic.guillevin@aphp.fr
Investigateur coordonnateur Dr Benjamin Terrier Service de Médecine Interne Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 01 58 41 14 61 / Fax: 01 58 41 14 50 benjamin.terrier@aphp.fr	**Biostatisticien** Pr Philippe Ravaud Centre d'Epidémiologie Clinique Hôpital de l'Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 1, place du parvis Notre-Dame, Paris, France Tel: 01 42 34 89 87 / Fax: 01 42 34 89 87 philippe.ravaud@aphp.fr
Suivi de l'étude et monitoring URC/CIC Cochin-Necker Hôpitaux Universitaires Paris Centre Cochin, Broca, Hôtel-Dieu Site Tarnier - 89, rue d'Assas, 75 006 Paris Chef de Projet : Séverine Aït el Ghaz-Poignant Tél. : 01 58 41 12 11/ Fax : 01 58 41 11 83 severine.poignant@aphp.fr ARC : Charly Larrieu Tél. : 01 58 41 11 89 / Fax : 01 58 41 11 83 charly.larrieu@aphp.fr	**Circuit du médicament** Florence EMPANA BARAT et Kamyl BAGHLI Département Essais Cliniques AGEPS- EPHP 7, rue du Fer à Moulin 75005 PARIS Tél : 01 46 69 90 84 / 90 64 Fax : 01 46 69 14 09 florence.barat@aphp.fr kamyl.baghli@aphp.fr

Responsable cardio-vasculaire Dr Marie-Emmanuelle Sirieix Centre de Médecine Préventive Cardio-Vasculaire Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc, Paris, France Tel: 01 56 09 54 31/ Fax: 33 1 56 09 54 44 marie-emmanuelle.sirieix-h@.aphp.fr	**Responsable biothèque** Pr Luc Mouthon Inserm U1016, Institut Cochin Equipe Neutrophiles et vascularites Pavillon Gustave Roussy, 6ème étage, 8 rue Méchain, 75 014 Paris Tel: 01 40 51 65 86 / Fax: 01 44 41 25 46 luc.mouthon@aphp.fr
Responsable des dosages des microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires **Chantal Boulanger, PharmD, PhD** Equipe « Physiopathologie Endothéliale et Biomarqueurs » Paris centre de recherche cardiovasculaire INSERM UMR970 Labo n°220-226 56 Rue Leblanc 75737 Paris Cedex 15 Tel: 01.53.98.80.86 Fax: 01.53.98.79.52 chantal.boulanger@inserm.fr	**Responsable du dosage de la CRP ultrasensible Et des dosages lipidiques : triglycérides et cholestérol total, HDL et LDL** Dr Benoît Védie Hôpital Européen Georges Pompidou Service de Biochimie 20-40 rue Leblanc 75015 Paris Tel : 01 56 09 20 87 Fax: 01 56 09 33 93 benoit.vedie@aphp.fr
Responsable des dosages des biomarqueurs sériques : VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline Pr Luc Mouthon Inserm U1016, Institut Cochin Equipe Neutrophiles et vascularites Pavillon Gustave Roussy, 6ème étage, 8 rue Méchain, 75 014 Paris Tel: 01 40 51 65 86 / Fax: 01 44 41 25 46 luc.mouthon@aphp.fr	

Sommaire

PAGE DE SIGNATURE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE PAR L'INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ET LE REPRESENTANT DU PROMOTEUR 5

ABREVIATIONS 6

RESUME 7

1. PREAMBULE 10

2. INTRODUCTION 11

2.1. Revue de la littérature : Athérosclérose infra-clinique et risque cardio-vasculaire au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA 11
2.2. Bénéfices / risques 16
2.2.1. Bénéfices 16
2.2.2. Risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche 16
2.3. Justification de l'étude 17

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE 18

3.1. Objectif principal 18
3.2. Objectifs secondaires 18
3.3 Objectif de l'étude ancillaire 19

4. PLAN EXPERIMENTAL 20

4.1. La randomisation 20
4.2. Insu 20
4.2.1. Le schéma de l'étude est le suivant : 21
4.2.2. Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche » 22

5. POPULATION CONCERNEE 25

5.1. Critères d'inclusion 25
5.2. Critères de non-inclusion 26

6. TRAITEMENT EXPERIMENTAL 28

6.1. Traitement expérimental 28
6.2. Description et justification du choix du traitement évalué 28
6.3. Description et justification du choix de la posologie évaluée 29
6.4. Traitement comparateur 30

7. CRITERES DE JUGEMENT 30

7.1. Critère de jugement principal 30
7.2. Critères de jugement secondaires 30
7.3. Standardisation et centralisation de l'évaluation des critères de jugement 31
7.4. Evaluation échographique des marqueurs morphologiques et dosage des biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-cliniques 32
7.5. Evaluation de la survenue d'événements athéro-thrombotiques artériels 35
7.6. Evaluation de l'activité de la vascularite et de la survenue de rechutes de la vascularites 35
7.7. Evaluation de la survenue d'effets indésirables de la rosuvastatine 36
7.8. Critère d'évaluation de l'étude ancillaire 36

8. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES 36

9. ANALYSE STATISTIQUE 37

9.1. Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques 37
9.2. Faisabilité 39

10. CONDUITE DE LA RECHERCHE 40

10.1. Procédure d'inclusion et de randomisation des patients 40
10.2. Suivi des patients : visites et examens 41
10.3. Constitution, conservation et transport des sérothèques, plasmathèques et DNAthèques (prélèvements pour la recherche) 44
10.4. Durée de participation 45
10.5. Calendrier du suivi et des examens 46

10.6. Données recueillies 47
10.7. Modification prématurée du traitement 47
10.8. Traitements autorisés 48
10.9. Conditionnement et étiquetage du médicament expérimental 48
10.10. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux 49
10.11. Conditions de dispensation des médicaments expérimentaux 49
10.12. Comptabilité / Observance/ Devenir des produits 49
10.13. Carte patient 49
10.14. Modalités de levée d'aveugle 50

11. EVALUATION DE LA SECURITE– RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE 51

11.1. Définitions 51
11.2. Degré de sévérité 52
11.3. Rôle de l'investigateur 52
11.3.1. Obligations réglementaires de l'investigateur (Art. R. 1123-54) 52
11.3.2. Spécificités du protocole 53
11.3.3. Rôle du promoteur 56
11.4. Exposition in utero 57
11.5. Exposition pendant l'allaitement 58
11.6. Comité de Surveillance Indépendant 58
11.6.1. Généralités 58
11.6.2. Spécificités du protocole 60

12. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE 61

13. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 62

13.1. Procédures de monitoring 62
13.2. Transcription des données dans le cahier d'observation 63

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES 63

14.1. Demande d'autorisation auprès de l'ANSM 64
14.2. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes 64
14.3. Modifications 64
14.4. Déclaration CNIL 65
14.5. Note d'information et Consentement éclairé 65
14.6. Rapport final de la recherche 66

15. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE 67

16. FINANCEMENT ET ASSURANCE 68

16.1. Assurance 68
16.2. Engagement de responsabilités 68

17. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 68

18. ANNEXES 69

18.1. Annexe I : Références bibliographiques 69
18.2. Annexe II - Critères de classification 72
18.3. Annexe III – BVAS 2003 74
18.4. Annexe IV - Recommandations de l'Afssaps pour l'initiation des statines 75
18.5. Annexe V - Résumé des caractéristiques du produit – Crestor®20 mg 78
18.6. Annexe VI - Formulaire de déclaration des évènements indésirables graves 79
Version n°3 du 24/04/2013 79
18.7. Annexe VII : Formulaire de suivi d'une grossesse apparue au cours d'une recherche biomédicale.. 81
Version 2.1 du 26/03/2014 81
18.8. Annexe VIII : Algorithme diagnostique des vascularites associées aux ANCA défini par l'Agence Européenne de Médecine (Watts et al) 84

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale par l'investigateur coordonnateur et le représentant du promoteur

Recherche biomédicale N° P120127

EudraCT 2013-002531-15

Titre : STATVAS

« Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée »

Version n°5.0 du 27/09/2016, intégrant les modifications de l'amendement n°4

L'investigateur coordonnateur :

Dr. Benjamin Terrier

Service de Médecine Interne

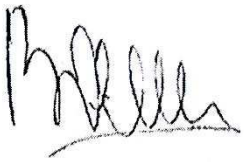
Hôpital Cochin

27 rue du Faubourg Saint-Jacques

75 014 Paris

Date : ...07...../...10..../..2016..

Signature :



Le promoteur :

Assistance publique – hôpitaux de Paris

Délégation Interrégionale à la recherche clinique

Hôpital Saint Louis

75010 PARIS

Date : 12 OCT. 2016

Signature :

NB : cette version correspond au texte du protocole et annexes adressés au CPP et à l'autorité compétente respectivement pour avis et demande d'autorisation et aux autres interlocuteurs de recherche (directeurs d'hôpitaux…).

Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, il faut refaire le circuit des signatures afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.

ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CPP : Comité de Protection des Personnes

EGPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéïte

GPA : Granulomatose avec Polyangéïte

PAM : Polyangéïte Microscopique

RESUME

Titre de l'étude et code	STATVAS: Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée contre placebo, randomisée.
Investigateur coordinateur	**Dr. Benjamin Terrier** Service de Médecine Interne Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 33 1 58 41 14 61 / Fax: 33 1 58 41 14 50 benjamin.terrier@aphp.fr
Responsable scientifique	Pr Loïc Guillevin Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 33 1 58 41 13 21 / Fax: 33 1 58 41 14 60 loic.guillevin@aphp.fr
Objectif principal	L'objectif principal est d'évaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne maximale moyenne à 24 mois, chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA en rémission après une première poussée ou une rechute.
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur : - les autres marqueurs d'athérosclérose infra-clinique: nombre de sites athéromateux, biomarqueurs sériques (CRP ultra-sensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires), - l'évolution du profil lipidique - la survenue d'événements cardio-vasculaires artériels, - l'activité de la vascularite évaluée par le BVAS et la survenue de rechutes de la vascularite, - la survenue d'effets indésirables de la rosuvastatine.
Etude ancillaire	L'objectif de l'étude ancillaire sera d'évaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur un des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique, qui est la fonction endothéliale, chez un sous-groupe de patients
Population concernée	**Patients atteints de vascularite nécrosante systémique associée aux ANCA, selon les définitions de la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology, en rémission de la vascularite après une première poussée ou une rechute.**
Critères d'inclusion	**1/** Patient âgé de plus de 18 ans **2/** Vascularites associées aux ANCA : granulomatose avec polyangéïte (GPA) (Wegener), polyangéïte microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéïte (EGPA) (syndrome de Churg-Strauss (SCS), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission). On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : GPA, PAM, EGPA et formes rénales limitées. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude.

	Les définitions de ces vascularites associées aux ANCA reposent sur la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology. Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue. Les vascularites associées aux ANCA pourront être également définies selon l'algorithme diagnostique défini par l'Agence Européenne de Médecine (Annexe VIII) **3/** Malades en rémission, après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes associés ou non à un immunosuppresseur en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, entre 6 mois et 10 ans après le début du traitement d'induction de la vascularite. La rémission de la vascularite est définie par un score de BVAS à 0, quel que soit le traitement corticoïde et immunosuppresseur associé. **4/** Patients informés et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.
Critères de non-inclusion	**1/** Autre vascularite systémique. **2/** Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier). **3/** Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active). **4/** Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude. **5/** Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude (non-compliance). **6/** Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication au médicament utilisé et étudié dans l'étude (rosuvastatine ou autres statines) Contre-indication habituelle de la rosuvastatine selon le RCP : -Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament. -Affection hépatique évolutive, y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). -Affection musculaire évolutive et toute augmentation des CPK sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure. -Ciclosporine **7/** Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement. **8/** Infection par le VIH, le VHC ou le VHB. **9/** Patient recevant une statine ou un autre hypolipémiant dans les 3 mois précédant l'inclusion. **10/** Patient ayant ayant une indication à recevoir une statine selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 en prévention primaire ou prévention secondaire. **11/** Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins. **12/** Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur. **13/** Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de

	protection sociale.
Critère d'exclusion	Athérosclérose infra-clinique qui confère un risque cardio-vasculaire élevé, à l'échographie réalisée avant la randomisation du patient : - une sténose carotidienne jugée à 50% en diamètre (recommandations américaines et européennes) - une ectasie de l'aorte abdominale (recommandations américaines et européennes) - une EIM supérieure à 1,2 mm (recommandations européennes) - des lésions diffuses (atteinte des 3 sites : carotides + aorte+ fémorales des plaques bourgeonnantes, hypoéchogènes ou hétérogènes supérieures à 2mm)
Méthodologie et traitement expérimental	Il s'agit d'un **essai thérapeutique de phase III, prospectif, randomisé, comparatif, contrôlé, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles** : - Groupe I (Traitement par rosuvastatine) : rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour pendant la durée de l'étude. - Groupe II (Traitement par placebo) : placebo de la rosuvastatine pendant la durée de l'étude.
Critères d'évaluation principal et secondaires	<u>Critère d'évaluation principal :</u> - Vitesse de progression à 24 mois (M24) de l'épaisseur intima-média carotidienne maximale moyenne mesurée au niveau de 6 sites prédéfinis de l'artère carotide (paroi distale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches), évaluée par échographie en mode B. <u>Critères d'évaluation secondaires :</u> - Vitesse de progression annualisée de l'épaisseur intima-média moyenne mesurée au niveau de 6 sites prédéfinis de l'artère carotide (paroidistale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches), évaluée par échographie en mode B. - Variation du nombre de sites athéromateux (artères carotides, artères fémorales, aorte abdominale) quantifiés par échographie à M6, M12 et M24 par rapport à l'inclusion, - Variation des biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-clinique (CRP ultra-sensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires) à M6, M12, M18 et M24 par rapport à l'inclusion sur sérothèque et plasmathèque congelés. - Evolution du profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol) durant la période d'étude à J0, M6, M12, M18 et M24 quantifié sur sérum congelé. - Survenue d'événements athéro-thrombotiques artériels (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué non fatal, hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu, procédure de revascularisation, ou décès de cause cardio-vasculaire) durant la période d'étude. - Variation de l'activité de la vascularite évaluée par le BVAS durant la période d'étude. - Survenue de rechutes de la vascularite durant la période d'étude.

	- Survenue d'effets indésirables de la rosuvastatine durant la période d'étude.
Critère d'évaluation de l'étude ancillaire	Variation de la fonction endothéliale au niveau de l'artère brachiale à M6, M12 et M24 par rapport aux données à l'inclusion, évaluée au niveau de l'artère brachiale par échographie en mode B, chez un sous-groupe de 66 patients
Nombre de patients inclus	90 sujets dans chaque groupe soit 180 sujets inclus au total.
Nombre de patients randomisés	81 sujets dans chaque groupe soit 162 sujets randomisés au total.
Durée totale de l'étude	60 mois
Durée de participation de chaque patient	24 mois

1. PREAMBULE

L'essai STATVAS (Evaluation de l'effet de la rosuva**STAT**ine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des **VAS**cularites nécrosantes primitives) répond à un besoin d'évaluation des statines dans la prévention des complications cardio-vasculaires au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

Des données épidémiologiques ont montré l'existence d'une athérosclérose infra-clinique et accélérée chez les patients atteints de vascularites nécrosantes primitives associées aux ANCA. Cette athérosclérose accélérée et infra-clinique est associée à un risque accru de complications cardio-vasculaires artérielles à moyen et long terme au cours des vascularites nécrosantes primitives.

L'essai STATVAS serait la première étude randomisée contrôlée évaluant l'intérêt des statines pour la diminution du risque de complications cardio-vasculaires au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA, quel que soit le taux de LDL-cholestérol, chez des patients sans indication aux statines selon les recommandations actuelles. Cette étude, si elle démontrait un bénéfice des statines sur les marqueurs prédictifs d'événements cardio-vasculaires, pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients ayant une vascularite nécrosante systémique associées aux ANCA en diminuant les complications vasculaires à moyen et long terme.

2. INTRODUCTION

Revue de la littérature : Athérosclérose infra-clinique et risque cardio-vasculaire au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA

- ***Les vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA***

Les vascularites sont définies par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires, veinulaires et/ou veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire, aboutissant à des sténoses ou à des occlusions vasculaires, et associée à des degrés variables de nécrose fibrinoïde de la paroi, et/ou à la présence de granulomes inflammatoires.

Différentes classifications ont été proposées, les 2 plus importantes et qui sont couramment utilisées étant celles de l'American College of Rheumatology, publiée en 1990 (1-4), et celle de la conférence de consensus de Chapel Hill, publiée en 1994 (5), qui a permis de distinguer la périartérite noueuse de la micropolyangéite, et a souligné l'importance des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans les mécanismes pathogéniques de certaines vascularites.

En pratique, les vascularites sont classées en fonction de leurs manifestations cliniques, du type et du calibre des vaisseaux atteints de façon prédominante et de l'aspect histologique précis de l'atteinte vasculaire.

Certaines vascularites des vaisseaux de petit calibre sont associées à la présence d'ANCA : 90 % des patients atteints de granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener), principalement des ANCA à renforcement cytoplasmique (cANCA) en immunofluorescence, dirigés contre la protéinase 3 ; 80 % des patients atteints de polyangéite microscopique, surtout des ANCA à renforcement péri-nucléaire (pANCA) dirigés contre la myéloperoxydase ; et plus d'un tiers des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéïte (EGPA) (anciennement syndrome de Churg et Strauss), principalement des pANCA dirigés contre la myéloperoxydase (6).

La granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener)

Les lésions de la granulomatose avec polyangéite siègent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures, du poumon et des reins. La triade histologique classique de la granulomatose avec polyangéite associe des granulomes des voies aériennes supérieures et/ou inférieures, une vascularite nécrosante ou granulomateuse des artères de petit calibre et des veines, et une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire. Les ANCA sont présents dans environ 90 % des granulomatoses avec polyangéite systémiques actives, typiquement cANCA ayant une spécificité anti-PR3 (protéinase 3) (6).

La polyangéite microscopique

La polyangéite microsopique est une vascularite des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules, sans granulome extravasculaire. La capillarite est surtout responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire. S'y associent souvent d'autres atteintes viscérales touchant surtout la peau, les muscles, les articulations, le poumon (hémorragie alvéolaire) et l'appareil digestif. Ses mécanismes pathogéniques sont distincts de la périartérite noueuse, la polyangéite microscopique étant associée aux ANCA (6).

La granulomatose éosinophilique avec polyangéïte (syndrome de Churg et Strauss)

L'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss se caractérise, cliniquement, par l'existence d'un asthme grave, d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une angéite nécrosante, cliniquement proche de la périartérite noueuse, touchant les artères et les veinules de petit calibre. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes gigantocellulaires, péri- et extravasculaires, s'associent fréquemment aux lésions vasculaires. Les 3 éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires), caractéristiques de l'affection, ne coexistent cependant pas toujours sur le même site biopsique (6).

- ***Athérosclérose infra-clinique et risque cardio-vasculaire au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA***

La meilleure prise en charge thérapeutique des vascularites nécrosantes systémiques a conduit à une amélioration du pronostic et un allongement de la survie des patients. Cela a permis de mettre en évidence la survenue d'une athérosclérose accélérée chez ces patients comparativement à la population générale, avec un risque accru de complications cardio-vasculaires. De plus, l'athérosclérose s'est progressivement imposée comme une maladie non liée exclusivement à l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle, mais aussi comme une maladie inflammatoire des artères impliquant des médiateurs de l'inflammation (7).

L'inflammation artérielle locale est impliquée dans les stades précoces de l'athérosclérose, précédant la formation de la plaque d'athérome, notamment par l'intermédiaire d'une perméabilité endothéliale accrue aux lipoprotéines, et d'une expression accrue des molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium et des leucocytes à l'origine de la migration des cellules de l'inflammation dans la paroi artérielle, en particulier des lymphocytes T de type Th1.

L'inflammation systémique joue également un rôle déclenchant et/ou prédisposant, comme l'atteste la corrélation entre les taux de C-réactive protéine et le risque de maladies cardio-vasculaires chez les sujets "apparemment sains", les patients cardiologiques et certains patients atteints de maladies systémiques (8-10). Des cytokines comme le TNF-α et l'interleukine (IL)-6, pouvant altérer directement la voie de l'oxyde nitrique endothéliale, sont également associées à un risque cardio-vasculaire accru.

Données épidémiologiques en faveur d'un athérome accéléré et d'un risque accru d'événements cardio-vasculaires au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont souligné la fréquence accrue de complications cardio-vasculaires et/ou d'athérome accéléré chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques, notamment celles associées aux ANCA.

Zaenker et al. ont montré que comparativement à des sujets sains ou des patients atteints de fibromyalgie ou arthrose, les patients avec granulomatose avec polyangéite avaient une fréquence plus importante de maladie cardio-vasculaire avec un odds-ratio de 6,7 (IC 95%: 1,6–31,8), et une épaisseur intima-média évaluée en échographie plus importante au niveau des artères carotides primitives (0,97 mm vs. 0,77 mm, $P < 0,01$) et des bulbes carotidiens (1,44 mm vs. 1,06 mm, $P < 0,05$). De façon intéressante, le rôle prédictif d'une épaisseur intima-média augmentée sur la survenue d'événements cardio-vasculaires a été montré (11).

Notre groupe a également conduit une étude similaire chez 50 patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA, âgés en moyenne de 55 ans et avec une durée d'évolution moyenne de 7 ans, en les comparant à un groupe contrôle de 100 sujets "sains" appariés pour l'âge et le sexe (12). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour l'épaisseur intima-média au niveau de la carotide entre les 2 groupes (0.60 vs. 0.59 mm), mais les patients atteints de vascularite avaient une fréquence accrue de plaques d'athérome > 1,5 mm détectées en échographie au niveau des artères carotides, de l'aorte et/ou des artères fémorales. De plus, les patients avec vascularite avaient plus fréquemment de plaques d'athérome significatives au niveau des 3 sites, indépendamment des facteurs de risque cardio-vasculaire, des taux de C-réactive protéine et des traitements utilisés.

Une fréquence accrue d'événements cardio-vasculaires étaient également observée chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA par d'autres équipes.

Dysfonction des cellules endothéliales au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA

Raza et al. ont étudié en 2000 chez des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques la fonction endothéliale par la technique de la vasodilatation médiée par le flux (flow-mediated vasodilatation, FMD), en mesurant le diamètre de l'artère brachiale après une épreuve d'ischémie/hyperhémie, utilisant un brassard pneumatique gonflé pendant 5 minutes puis dégonflé brutalement (13). Cette étude montrait une dysfonction endothéliale chez la totalité des 24 patients analysés. Comparativement aux sujets "sains" appariés pour l'âge et le sexe, les patients avec vascularite n'avaient pas ou peu de vasodilatation réactionnelle à l'hyperhémie. De façon intéressante, ces réponses vasodilatatrices à l'hyperhémie perturbées n'étaient pas corrélées à la durée d'évolution de la vascularite et ne différaient pas entre les patients actifs et inactifs. Cependant, chez quelques patients suivis de façon longitudinale, la fonction endothéliale retournait à des valeurs proches de la normale après traitement d'induction de la vascularite.

Ces résultats étaient confirmés par d'autres études (14). Plus récemment, Booth et al. ont montré une réponse vasodilatatrice à l'acéthylcholine altérée chez les patients avec vascularite nécrosante comparativement aux sujets contrôles. En revanche, contrairement à d'autres techniques d'évaluation, il existait une corrélation entre une réponse vasodilatatrice altérée et l'activité de la maladie évaluée par le Birmingham vasculitis activity score (BVAS) et les taux de C-réactive protéine, mais pas avec la durée d'évolution de la vascularite (15). Chez les 10 patients traités par infliximab (anticorps monoclonal anti-TNFα) en combinaison avec la corticothérapie et le cyclophosphamide, la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine était améliorée à 3 mois (15).

Rôle des médiateurs inflammatoires dans l'athérosclérose accélérée au cours des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA

De nombreux médiateurs de l'inflammation ont été étudiés dans le but de définir la cause de la dysfonction endothéliale et de l'athérosclérose prématurée et accélérée au cours des vascularites associées aux ANCA.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'inflammation artérielle locale est impliquée dans les stades précoces de l'athérosclérose, tandis que l'inflammation systémique "non spécifique" peut également jouer un rôle déclenchant et/ou prédisposant de l'athérosclérose.

Parmi ces candidats, le TNF-α joue un rôle important dans la pathogénie de l'athérosclérose et des vascularites, comme l'atteste notamment certains modèles expérimentaux traités par anti-TNFα (16). De fortes concentrations de microparticules d'origine endothéliales et plaquettaires ont été décrites au cours des vascularites systémiques, corrélées avec l'activité de la maladie (17). Ces microparticules peuvent induire des dommages des cellules endothéliales et leur apoptose (18). Enfin, les métalloprotéases (MMP), jouant un rôle majeur dans le remodelage vasculaire, ont également été incriminées au cours des vascularites systémiques (19).

- ***Valeur prédictive des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique sur le risque cardio-vasculaire***

L'**épaisseur intima-média** est un marqueur non-invasif d'altération précoce de la paroi artérielle, facilement mesurable au niveau de l'artère carotide en échographie en mode B, et qui a été largement utilisé dans de nombreux essais cliniques. La mesure de l'épaisseur intima-média est une technique parfaitement définie et bien standardisée, reposant sur la mesure de cette épaisseur au niveau de multiples sites de la carotide extra-crânienne, habituellement au niveau de 6 sites.

Des corrélations positives ont été retrouvées entre l'épaisseur intima-média carotidienne et un grand nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires chez les patients à risque et dans la population générale: sexe, âge, surcharge pondérale, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète et insulino-résistance, et tabagisme. L'épaisseur intima-média carotidienne est également corrélée à de nombreuses lésions d'organe, particulièrement les lésions cérébrales de la substance blanche, les sténoses coronaires, les calcifications coronaires, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ces données issues d'études épidémiologiques et observationnelles de grande ampleur montrent qu'une épaisseur intima-média carotidienne augmentée constitue une représentation des altérations vasculaires induites par de nombreux facteurs de risque au cours du temps sur la paroi artérielle.

L'utilisation de la mesure échographique de l'épaisseur intima-média (échographie en mode B) pour la stratification du risque vasculaire en prévention primaire est aussi issue des données épidémiologiques montrant qu'une épaisseur intima-média augmentée est un facteur prédictif de maladie coronarienne et cérébrale vasculaire (20). Des risques relatifs de maladie coronarienne et cérébrale vasculaire plus élevés étaient retrouvés chez les patients avec épaisseur intima-média augmentée comparativement aux patients avec épaisseur intima-média normale ou diminuée. Les données de ces études épidémiologiques étaient confirmées dans une méta-analyse incluant 37 197 sujets asymptomatiques suivis pendant une durée moyenne de 5,5 années. Cette étude a montré qu'une augmentation de 0,1 mm de l'épaisseur intima-média augmentait le risque d'infarctus du myocarde de 10 à 15% et d'accident vasculaire cérébral de 13 à 18%, après ajustement pour le sexe, l'âge, l'origine ethnique et les facteurs de risque conventionnels (21), démontrant la valeur prédictive de l'épaisseur intima-média sur la survenue d'événements cliniques coronariens et/ou cérébro-vasculaires.

La **technique de la vasodilatation dépendante du débit** (flow-mediated vasodilatation, FMD), en mesurant le diamètre de l'artère brachiale après une épreuve d'ischémie/hyperhémie, est une autre technique échographique ayant été évaluée pour la prédiction d'événements cardio-vasculaires.

Cette technique se veut plus fonctionnelle, évaluant directement la fonction endothéliale via la disponibilité du monoxyde d'azote.
De nombreuses études ont évaluée le rôle pronostic de la FMD chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire. La mesure de la vasodilatation dépendante du débit était prédictive des événements cardio-vasculaires de façon indépendante.
Chez les patients asymptomatiques, les données sont plus controversées, essentiellement en raison de l'âge des patients. La vasodilatation dépendante du débit était indépendamment associée au risque cardio-vasculaire dans la majorité des études, mais elle n'apportait que peu d'informations supplémentaires comparativement aux facteurs de risque traditionnels chez les sujets les plus âgés (supérieur à 75 ans) Chez les patients plus jeunes d'environ 60 ans en moyenne, se rapprochant donc plus de notre population de patients atteints de vascularite nécrosante systémique associée aux ANCA, l'intérêt prédictif de la dépendante du débit restait significatif après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires (22).

L'ensemble de ces données montrent l'existence d'une athérosclérose accélérée et d'une dysfonction endothéliale chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA, ces marqueurs étant fortement associés à un risque accru de complications cardio-vasculaires.

2.2 Bénéfices / risques

2.2.1 Bénéfices

Les bénéfices attendus sont une supériorité d'efficacité de la rosuvastatine comparativement au placebo de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique, et une diminution du risque de complications cardio-vasculaires à moyen et long terme évalué par les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique.
D'autres paramètres pourraient être également améliorés : risque de rechute de la vascularite, qualité de vie, diminution du recours aux soins liés aux complications cardio-vasculaires.

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

Les risques prévisibles sont ceux liés à la toxicité de la rosuvastatine : Les statines sont habituellement bien tolérées mais il peut cependant y avoir des effets indésirables essentiellement musculaires (augmentation des enzymes musculaires) et hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques), régressifs à l'arrêt du médicament. Une surveillance régulière des enzymes hépatiques est nécessaire, avec arrêt du traitement en cas d'augmentation persistante supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale. Le dosage des enzymes musculaires (CPK) sera réalisé

systématiquement dans notre étude, avec arrêt du traitement en cas d'augmentation persistante supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale.

2.3 Justification de l'étude

Les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA ont une athérosclérose infra-clinique et accélérée les exposant à un risque accru de complications cardio-vasculaires à moyen et long terme comparativement à la population générale.

L'étude JUPITER a étudié l'effet de la rosuvastatine comparativement au placebo chez des patients "apparemment" en bonne santé mais avec une augmentation des taux de C-réactive protéine ultra-sensible, sans hyperlipidémie et donc sans indication à l'instauration d'une statine, sur la survenue d'événements cliniques cardio-vasculaires. Les résultats ont montré que la rosuvastatine chez ces patients diminuait significativement l'incidence d'événements cardio-vasculaires majeurs. Cette étude était la première de grande ampleur à avoir démontré qu'un traitement par statines, chez des patients sans lésions d'athérosclérose patentes, mais avec C-réactive protéine ultra-sensible élevée, était bénéfique sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. Cette étude suggère ainsi qu'au cours de situations associées à une athérosclérose accélérée, un traitement par statines pourrait avoir des effets bénéfiques sur la survenue à moyen et long terme de complications cardio-vasculaires majeures.

La population de patients atteints de vascularite nécrosante systémique n'est cependant pas comparable à la population étudiée dans l'étude JUPITER. Cette population de patients diffère par un âge plus jeune (55 ans en médiane au cours des vascularites comparativement à 66 ans dans l'étude JUPITER), par l'existence d'une pathologie sous-jacente à l'origine d'une polymédication importante, et par l'existence de traitements anti-inflammatoires puissants diminuant les taux de C-réactive protéine ultra-sensible et de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α et pouvant avoir ainsi un effet bénéfique sur l'athérosclérose infra-clinique.

En conclusion, devant l'absence de données chez les patients atteints de vascularite nécrosante systémique, la réalisation d'une étude évaluant le bénéfice d'un traitement par rosuvastatine semble donc nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces patients.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Il s'agit d'un essai thérapeutique, multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé, visant à évaluer l'effet de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur l'évolution des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA, en rémission après une première poussée ou une rechute.

3.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne moyenne à 24 mois, chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA en rémission après une première poussée ou une rechute.

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur :
- les autres marqueurs d'athérosclérose infra-clinique: nombre de sites athéromateux, biomarqueurs sériques (CRP ultra-sensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires),
- l'évolution du profil lipidique,
- la survenue d'événements cardio-vasculaires artériels,
- l'activité de la vascularite évaluée par le BVAS et la survenue de rechutes de la vascularite,
- la survenu d'effets indésirables de la rosuvastatine.

Il s'agit de la première étude randomisée contrôlée sur l'évaluation de l'intérêt de la rosuvastatine sur la diminution du risque de complications cardio-vasculaires au cours des vascularites nécrosantes systémiques, quel que soit le taux de cholestérol LDL. Cette étude, si elle démontrait un bénéfice des statines sur les marqueurs prédictifs d'événements cardio-vasculaires, permettrait d'améliorer la prise en charge des patients ayant une vascularite nécrosante systémique associées aux ANCA, en diminuant leurs complications vasculaires à moyen et long terme.

3.3 Objectif de l'étude ancillaire

L'objectif de l'étude ancillaire sera d'évaluer, chez un sous-groupe de 66 patients, l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur un des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique, qui est la fonction endothéliale mesurée par la vasodilatation médiée par le flux (FMD)**.** La réalisation de la FMD est une technique lourde, difficilement reproductible et nécessitant une expertise. De ce fait, elle ne pourra pas être réalisée dans tous les centres.

Les centres participants seront les centres AP-HP et quelques centres de province identifiés par le Dr Chironi et le Dr Sirieix (Centre de Médecine Préventive Cardio-vasculaire du Pr Alain Simon HEGP Paris), responsables de la formation et de la validation des échographistes de province.
Depuis le 1er novembre 2015, suite au départ du Dr Chironi, les centres AP-HP ne participent plus à l'étude ancillaire. Seules les premières FMD des patients inclus et suivis à l'AP-HP avant cette date, seront analysées, en plus de celles réalisées dans les centres de provinces déjà identifiés.

4. PLAN EXPERIMENTAL

Il s'agit d'un **essai thérapeutique de phase III, prospective, randomisée, comparative, contrôlée, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles** :

- Groupe I (Traitement par rosuvastatine) : Rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour pendant la durée de l'étude.
- Groupe II (Traitement par placebo) : Placebo de la rosuvastatine pendant la durée de l'étude.

L'essai contrôlé randomisé est la méthode de référence pour l'évaluation thérapeutique. La randomisation permettra de limiter les biais de sélection et de permettre une estimation non biaisée des résultats. La planification, mise en œuvre, analyse et rédaction de cet essai randomisé seront réalisés selon les recommandations du CONSORT Statement 2010.

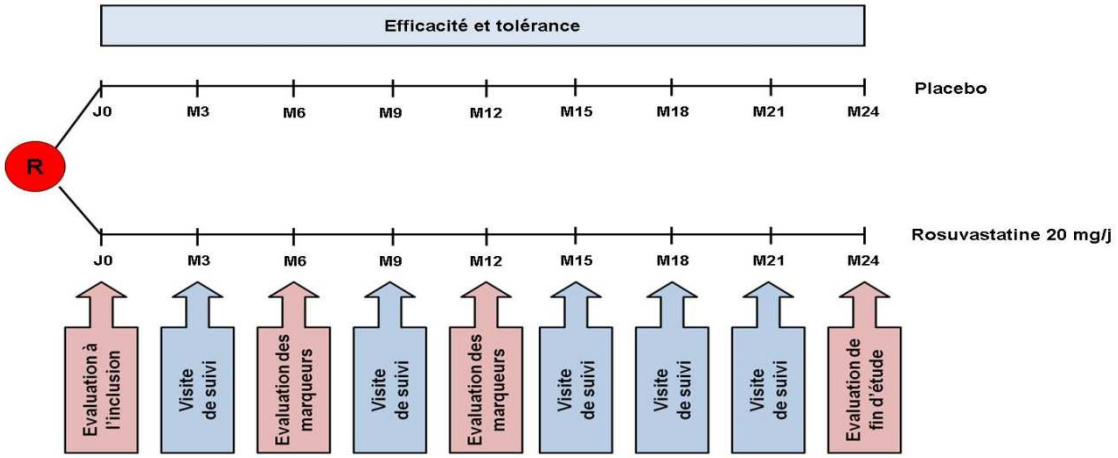
4.1 La randomisation

La randomisation sera centralisée, stratifiée sur le centre avec des blocs de taille fixe.
La liste de randomisation sera générée par un programme informatique. Les médecins n'auront pas accès à cette liste de randomisation. L'assignation secrète sera assurée par l'utilisation d'un e-CRF de type Cleanweb.

4.2 Insu

L'insu permet de limiter les risques de biais en particulier les risques de biais de performance et d'évaluation. Cependant, une étude méta-épidémiologique publiée dans le BMJ en 2008 a montré que les risques de biais en l'absence de double insu sont importants lorsque le critère de jugement est un critère subjectif évalué en ouvert.
Dans notre étude l'évaluation du critère de jugement principal sera standardisée, centralisée et réalisée par un évaluateur en insu du traitement reçu. Ces modalités d'évaluation permettront de limiter les biais d'évaluation, principal source de biais dans les essais randomisés.

4.2.1 Le schéma de l'étude est le suivant :



Après signature du formulaire de consentement et validation des résultats du bilan d'inclusion, les patients éligibles seront randomisés à l'aide du logiciel Cleanweb.

Les patients éligibles seront randomisés pour recevoir soit la rosuvastatine à la dose de 20 mg/jour, soit le placebo de la rosuvastatine.

Les patients seront évalués tous les 3 mois pendant les 24 mois de l'étude (J0, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24).

Les évaluations échographiques seront réalisées à la randomisation, à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois, en aveugle quant au traitement attribué.

Les évaluations sériques des marqueurs d'athérosclérose infra clinique ainsi que l'évolution du profil lipidique seront réalisés de manière centralisée sur sérum et plasma congelés, à la randomisation, à 6 mois, à 12 mois, à 18 mois et à 24 mois, en aveugle quant au traitement attribué.

Les effets secondaires de la rosuvastatine, l'activité de la vascularite et la survenue d'événements cardio-vasculaires artériels seront évalués tous les 3 mois pendant les 24 mois de l'étude (J0, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24), lors des visites nécessaires au suivi habituel de la vascularite systémique.

Pendant la durée de l'étude, les traitements de la vascularite et la gestion d'éventuelles rechutes seront prises en charge selon les habitudes thérapeutiques et seront laissés à la discrétion du clinicien en charge du patient dans les 2 groupes, mais seront systématiquement colligés. Le suivi habituel de la vascularite ne sera pas modifié dans le cadre de l'étude.

4.2.2 Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux soins	Actes, procédures et traitements liés à la recherche
Imagerie	Evaluations échographiques des patients présentant une recommandation à une statine après l'échographie de l'inclusion J0 : - Visite M12 - Visite M24	**Evaluations échographiques des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique:** - Visite inclusion-randomisation J0, - M6, M12 - Visite M24 de fin d'étude Evaluations échographiques des patients présentant une recommandation à une statine après l'échographie de l'inclusion J0 : - Visite M6
Prises de sang	**Dosages en local :** **NFS, CRP, ionogramme sanguin, TP/TCA, fibrinogène, bilirubine, étude du sédiment urinaire (BU, ECBU, protéinurie en g/l et/ou g/24h), fonction rénale (créatinine, clairance selon MDRD), EPP (albumine, alpha-2-globulines, beta-globulines, gammaglobulines totales), glycémie à jeun, CPK, ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT,Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en IF et ELISA :** - Visite inclusion-randomisation J0 - Visites M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 - Visite M24 de fin d'étude **Cholestérol, triglycérides (dosage en local)** - Visite de sélection-inclusion Sérologie HIV, hépatite B et C datant de moins d'un an négative à la visite de sélection-inclusion -	**Mesure centralisée sur sérum et plasma congélé (HEGP et Cochin) des biomarqueurs sériques** (*CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires) :* - Visite inclusion-randomisation J0 - Visites M6, M12, M18 - Visite M24 de fin d'étude **Sérothèque** *(14 ml de sang dans deux tubes secs)* - Visite inclusion-randomisation J0 - Visites M6, M12, M18, - Visite M24 de fin d'étude **Plasmathèque** *(11 ml de sang : 5 ml dans un tube EDTA + 6ml dans tubes citratés 3,2% (0.109M, bouchon bleu) :* - Visite inclusion-randomisation J0 - Visites M6, M12, M18, - Visite M24 de fin d'étude **DNAthèque** (14 *ml de sang dans deux tubes ACD)* **: une fois pendant l'étude** - Visite inclusion J0 ou au cours d'une visite de suivi, si le prélèvement n'est pas fait à J0 - En cas d'échec de l'extraction d'ADN, le patient sera reprélevé après son accord **Dosage centralisé sur sérum congelé (Cochin) du cholestérol et des triglycérides :** - Visite inclusion-randomisation J0 - Visite M6, M12, M18 - Visite M24 de fin d'étude -

Traitements		**Prescriptions rosuvastatine/placebo :** - Visite inclusion J0 - Visites M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21

4.3 Règles d'arrêt

Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement de la recherche

Différentes situations :

- Arrêt temporaire du traitement, l'investigateur doit documenter la raison et les dates de l'arrêt transitoire et de sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF.

- Arrêt prématuré du traitement : l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt définitif du traitement à l'étude dans le dossier source du sujet et le CRF. Le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation et continuera à compléter les questionnaires SF-36 et HAQ et aura les prélèvements pour la biothèque aux visites prévues par le protocole et les échographies aux visites M6, M12 et M24.

- Arrêt prématuré du traitement et arrêt de participation à la recherche.

L'investigateur doit :

- Documenter la ou les raison(s)
- Recueillir les critères d'évaluation au moment de l'arrêt de participation à la recherche, si le sujet est d'accord
- Prévoir un suivi du sujet, notamment en cas d'effet indésirable grave
- Connaitre le statut vital du patient à la visite M24

Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement le traitement à l'étude pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le tracer dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé à la visite M24 du patient.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, les données le concernant pourront être utilisées en l'absence d'opposition de celui-ci lors de la signature du consentement.

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche :

- ☐ Evènement indésirable
- ☐ Evènement indésirable grave
- ☐ Critère d'exclusion mis en évidence par échographie à l'inclusion du patient
- ☐ Retrait de participation
- ☐ Retrait du consentement
- ☐ Patient perdu de vue
- ☐ Décision du médecin
- ☐ Décès du patient
- ☐ Autre raison

Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de traitement

Le patient poursuit sa participation à la recherche jusqu'à la dernière visite prévue par le protocole (M24).
L'arrêt prématuré du traitement à l'étude ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'évènements indésirables graves, ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur jusqu'à la dernière visite du protocole (M24).

Dans le cas d'un arrêt prématuré du traitement à la suite de la survenue d'un évènement indésirable grave, une notification d'évènement indésirable grave sera transmise par télécopie (01 44 84 17 99) au promoteur. L'effet indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution.

Le comité de surveillance indépendant pourra préciser et/ou valider les modalités du suivi.

Modalités de remplacement de ces sujets, le cas échéant

Les sujets sortis d'étude ne seront pas remplacés.

Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Il convient de distinguer les 3 décisions suivantes :
- Interruption prématurée et temporaire de la recherche avec suspension des inclusions
- Interruption prématurée définitive d'un bras de la recherche
- Interruption prématurée définitive de la totalité de la recherche

Pour ces 3 décisions, il faut distinguer 2 situations pour le traitement :
- Interruption prématurée et immédiate du traitement chez tous les sujets dès la décision prise
- Les sujets sont autorisés à terminer la prise de leur traitement

Le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) peuvent interrompre prématurément de façon temporaire ou définitive toute ou une partie de la recherche, suite aux recommandations d'un Comité de Surveillance Indépendant dans les situations suivantes:
- en premier, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) dans un bras de traitement ou d'un déséquilibre des effets indésirables graves entre les 2 bras de traitements, nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.

- de même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.

- le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

▪ Dans tous les cas d'arrêt d'une recherche, les sujets inclus dans la recherche doivent être suivis jusqu'à la fin de leur participation, comme prévu par le protocole.

- En cas d'arrêt prématuré de la recherche, la décision et la justification sont transmises par le promoteur AP-HP dans un délai de 15 jours à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP, accompagné des recommandations du Comité de Surveillance Indépendant.

5. POPULATION CONCERNEE

Ce protocole thérapeutique concerne les patients atteints de vascularite nécrosante systémique associée aux ANCA, selon les définitions de la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology, en rémission de la vascularite après une première poussée ou une rechute.

On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss), et formes rénales limitées. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude. Les définitions de ces vascularites associées aux ANCA reposent sur la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology (**Annexe II**). Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue.

Les patients seront en rémission de la vascularite après un traitement d'induction d'une première poussée ou une rechute, reposant sur des corticoïdes associée ou non à un immunosuppresseur en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, et entre 6 mois et 10 ans après le début du traitement d'induction de la vascularite. La rémission de la vascularite est définie par un score de BVAS à 0 (**Annexe III**), quel que soit le traitement corticoïde et immunosuppresseur associé.

5.1 Critères d'inclusion

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

1. Patient âgé de plus de 18 ans
2. Vascularite associée aux ANCA : granulomatose avec polyangéïte (GPA) (Wegener), polyangéïte microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) (syndrome de Churg-Strauss (SCS), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission).

On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : GPA, PAM, EGPA et formes rénales limitées. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude.

Les définitions de ces vascularites associées aux ANCA reposent sur la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology.

Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue. Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue.
Les vascularites associées aux ANCA pourront être également définies selon l'algorithme diagnostique défini par l'Agence Européenne de Médecine (Annexe VIII)

3. Malade en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes associés ou non à un immunosuppresseur en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, et entre 6 mois et 10 ans après le début du traitement d'induction de la vascularite.
4. Patient informé et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.

5.2 Critères de non-inclusion

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

1. Autre vascularite systémique.
2. Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).
3. Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).
4. Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.
5. Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude (non-compliance).
6. Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication au médicament utilisé et étudié dans l'étude (rosuvastatine ou autres statines).

   Contre-indication habituelle de la rosuvastatine selon le RCP

   -Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament.

   -Affection hépatique évolutive, y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.

   -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

   -Affection musculaire évolutive et toute augmentation des CPK sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure .

-Ciclosporine

7. Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement.
8. Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.
9. Patient recevant une statine ou un autre hypolipémiant dans les 3 mois précédant l'inclusion.
10. Patient ayant une indication à recevoir une statine selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 en prévention primaire ou prévention secondaire (**Annexe IV**).
11. Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins.
12. Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.
13. Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de protection sociale.

5.3 Critères d'exclusion

Les patients recevant une statine ou un autre hypolipémiant sans justification selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 pourront être inclus dans la mesure où ce traitement est interrompu 3 mois avant l'inclusion dans le protocole.

Les patients sont éligibles uniquement s'ils n'ont pas d'indication à recevoir une statine selon les recommandations françaises en vigueur.
Cependant, devant la mise en évidence chez 2 patients inclus de lésions échographiques athéromateuses importantes conférant un haut risque cardio-vasculaire selon les recommandations américaines et européennes, il ne nous a pas semblé éthique de ne pas leur proposer d'emblée un traitement par une hypocholestérolémie, à savoir une statine.

Nous avons donc décidé, après discussion avec les responsables cardio-vasculaires du protocole (Dr Gilles Chironi jusqu'au 1er novembre 2015 et Dr Marie-Emmanuelle Sirieix depuis le 1er novembre 2015), d'intégrer ces critères échographiques parmi ceux nous indiquant, à la visite d'inclusion (avant la randomisation), si le patient est éligible pour recevoir l'attitude thérapeutique expérimentale ou non.

Ainsi, l'athérosclérose infra-clinique qui confère un risque cardio-vasculaire élevé est celle qui occasionne :

- Une sténose carotidienne jugée à 50% en diamètre (recommandations américaines et européennes)
- Une ectasie de l'aorte abdominale (recommandations américaines et européennes)
- Une EIM supérieure à 1.2 mm (recommandations européennes)
- Des lésions diffuses (atteinte des 3 sites : carotides + aorte + fémorales)
- Des plaques bourgeonnantes, hypoéchogènes ou hétérogènes supérieures à 2 mm.

6. TRAITEMENT EXPERIMENTAL

6.1 Traitement expérimental

Le traitement expérimental dans cette étude est la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour pendant 24 mois.

6.2 Description et justification du choix du traitement évalué

Le choix de la molécule dans cet essai s'est porté sur la rosuvastatine. La rosuvastatine a été préférée aux autres statines disponibles pour les raisons suivantes :

- La rosuvastatine n'est ni inhibiteur ni inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Les statines actuellement sur le marché peuvent être classées schématiquement en trois catégories selon leur métabolisme: 1) la simvastatine est métabolisée de façon prépondérante par le CYP3A4 (principal isoforme du cytochrome P450); 2) le métabolisme de l'atorvastatine est partiellement lié au CYP3A4; 3) la fluvastatine et la pravastatine n'interfèrent que peu avec le CYP3A4; 4) la rosuvastatine n'est pas métabolisée par le CYP3A4. Ainsi, le risque d'interaction médicamenteuse CYP3A4-dépendante apparaît majeur avec la simvastatine, modéré avec l'atorvastatine, quasi nul avec la fluvastatine et la pravastatine, et nul avec la rosuvastatine. **Chez des patients polymédicamentés comme ceux atteints de vascularite nécrosante systémique, la prescription d'une statine non métabolisée par le CYP3A4, comme la rosuvastatine, semble donc préférable, afin de limiter le risque d'interactions médicamenteuses**.
- Les deux plus grandes études publiées à ce jour sur la prévention du risque cardio-vasculaire chez des patients sans athérome clinique, publiée en 2007 dans le Journal of the

American Medical Association pour l'étude METEOR et en 2008 dans le New England Journal of Medicine pour l'étude JUPITER, ont évalué la rosuvastatine comparativement au placebo, montrant la supériorité de la rosuvastatine (23, 24).

- La rosuvastatine était lors de la soumission de cette étude, avec l'atorvastatine, une des statines les moins couteuses.

6.3 Description et justification du choix de la posologie évaluée

Une dose de 20 mg par jour de rosuvastatine a été préférée pour la réalisation de cet essai thérapeutique pour les raisons suivantes :

- La dose de 5 mg par jour est recommandée en première intention pour le traitement des hypercholestérolémies selon l'autorisation de mise sur le marché, mais n'est pas définie directement pour la prévention du risque cardio-vasculaire. Ainsi, l'utilisation d'une posologie définie pour obtenir la baisse d'un critère biologique serait probablement insuffisante pour obtenir un effet morphologique (c'est-à-dire la diminution de l'épaisseur intima-média au niveau de l'artère carotide). **Nous n'avons donc pas retenu pour cette raison la dose de 5 mg par jour dans notre étude.**
- L'étude JUPITER comparait la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour versus le placebo dans une population de sujets "sains" en prévention primaire des événements cardio-vasculaires (23). **Dans cette population de patients apparemment "sains" à faible risque cardio-vasculaire, la dose de 20 mg par jour était bien tolérée et supérieure au placebo sur la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs.**
- L'étude METEOR comparait la rosuvastatine à la dose de 40 mg par jour versus placebo dans une population de sujets à faible risque cardio-vasculaire en prévention primaire, en prenant comme critère de jugement principal l'épaisseur intima-média au niveau de l'artère carotide (comme dans l'essai STATVAS) (24). **Dans cette population de patients à faible risque cardio-vasculaire, la dose de 40 mg par jour était bien tolérée et supérieure au placebo.**

Au total, au vue des doses de rosuvastatine évaluées en prévention primaire dans les études JUPITER et METEOR, allant de 20 à 40 mg par jour, et du profil des patients atteints de vascularites souvent polymédiqués, le choix dans cet essai s'est porté sur une dose de rosuvastatine de 20 mg par jour. Une dose plus faible comme celle utilisée pour obtenir la diminution des taux de LDL-cholestérol pourrait s'avérer insuffisante en prévention primaire pour la réduction des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique.

6.4 Traitement comparateur

Dans cette étude, le comparateur sera le placebo de la rosuvastatine. Ce choix est justifié car il n'existe pas de traitement de référence ayant démontré son efficacité.

Par ailleurs, les critères de jugement reposent sur des mesures standardisées réalisées en insu du traitement reçu, et dont l'analyse sera standardisée et centralisée par un évaluateur également en insu du traitement reçu.

7. CRITERES DE JUGEMENT

7.1 Critère de jugement principal

Le **critère de jugement principal** est la vitesse de progression à 24 mois (M24) de l'épaisseur intima-média maximale moyenne mesurée au niveau de 6 sites prédéfinis de l'artère carotide (paroi distale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches), évaluée par échographie en mode B.

7.2 Critères de jugement secondaires

Les **critères de jugement secondaires** sont :

- Vitesse de progression annualisée de l'épaisseur intima-média moyenne mesurée au niveau de 6 sites prédéfinis de l'artère carotide (paroi distale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches), évaluée par échographie en mode B.
- Variation du nombre de sites athéromateux (artères carotides, artères fémorales, aorte abdominale) quantifiés par échographie à M6, M12 et M24 par rapport à l'inclusion.
- Variation des biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-clinique (CRP ultra-sensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires) à M6, M12, M18 et M24 par rapport à l'inclusion.
- Evolution du profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol) à J0, M6, M12, M18 et M24 sur sérum et congelé
- Survenue d'événements athéro-thrombotiques artériels (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué non fatal, hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu, procédure de revascularisation, ou décès de cause cardio-vasculaire) durant la période d'étude.

- Variation de l'activité de la vascularite évaluée par le BVAS durant la période d'étude.
- Survenue de rechutes de la vascularite durant la période d'étude.
- Survenue d'effets indésirables sous rosuvastatine durant la période d'étude.

Les évaluations échographiques seront réalisées à la randomisation, à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois, en aveugle quant au traitement attribué.
Les effets secondaires de la rosuvastatine, l'activité de la vascularite et la survenue d'événements cardio-vasculaires artériels seront évalués tous les 3 mois (J0, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24), lors des visites nécessaires au suivi habituel de la vascularite systémique.
Les évaluations sériques des marqueurs d'athérosclérose infra clinique seront réalisées de manière centralisée sur sérum et plasma congelés, à la randomisation, à 6 mois, à 12 mois, à 18 mois et à 24 mois, en aveugle quant au traitement attribué.
Le dosage des triglycérides et du cholestérol total, HDL et LDL sera réalisé de manière centralisée sur les prélèvements congelés, en aveugle quant au traitement attribué en milieu et fin d'étude. C'est pourquoi les investigateurs ne devront pas réaliser de bilan lipidique en local pendant toute la durée du suivi de leur patient dans le cadre de l'étude, cela pourrait lever l'insu.

7.3 Standardisation et/ou centralisation de l'évaluation des critères de jugement

L'évaluation des critères de jugement principal et secondaires sera standardisée à 3 niveaux :

- **Standardisation des mesures échographiques** : les mesures de l'épaisseur intima-média moyenne au niveau des 6 sites prédéfinis de l'artère carotide, du nombre de sites athéromateux et de la fonction endothéliale par échographie, seront standardisées et seront en accord avec les recommandations actuelles (24). Les échographistes des centres investigateurs seront validés : soit par une journée de formation organisée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Centre de Médecine Préventive Cardio-vasculaire) sous la responsabilité du Dr Gilles Chironi et/ou du Dr Marie-Emmanuelle Sirieix ; soit suite à un envoi de leurs clichés échographiques en suivant la méthodologie de l'étude et seront validés à distance par le Dr Chironi et/ou le Dr Sirieix afin d'homogénéiser les pratiques.
- **Standardisation de la lecture des données** : la lecture et l'analyse des données seront également standardisées, puisqu'elle sera réalisée par chacun des échographistes référents initialement validés dans leur méthodologie.
- **Standardisation et centralisation des dosages sériques** : les biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-clinique seront mesurés sur sérums et plasmas congelés, en milieu et

fin de l'étude, de manière standardisée à l'hôpital HEGP et à l'unité Inserm U1016 de l'hôpital Cochin à Paris, selon les recommandations des fournisseurs, et par le même opérateur.

L'évaluation échographique se fera dans un délai d'un mois avant la randomisation.

Les résultats seront anonymisés avec le code d'identification attribué au patient par le CRF électronique CleanWEB.

Les images échographiques pourront être stockées sur un support défini avec l'échographiste du centre (CD, clé USB,..) avec le code d'identification patient, récupérées par l'ARC lors des visites de monitoring sur site. Les images/résultats devront être imprimés en deux exemplaires et serviront de documents sources pour une relecture centralisée.

7.4 Evaluation échographique des marqueurs morphologiques et dosage des biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-cliniques

Mesure de l'épaisseur intima-média

L'épaisseur intima-média est mesurée en échographie mode B à l'aide d'une sonde linéaire (7 MHz), en retenant la moyenne des mesures maximales réalisées au niveau de 6 sites prédéfinis des deux artères carotides.

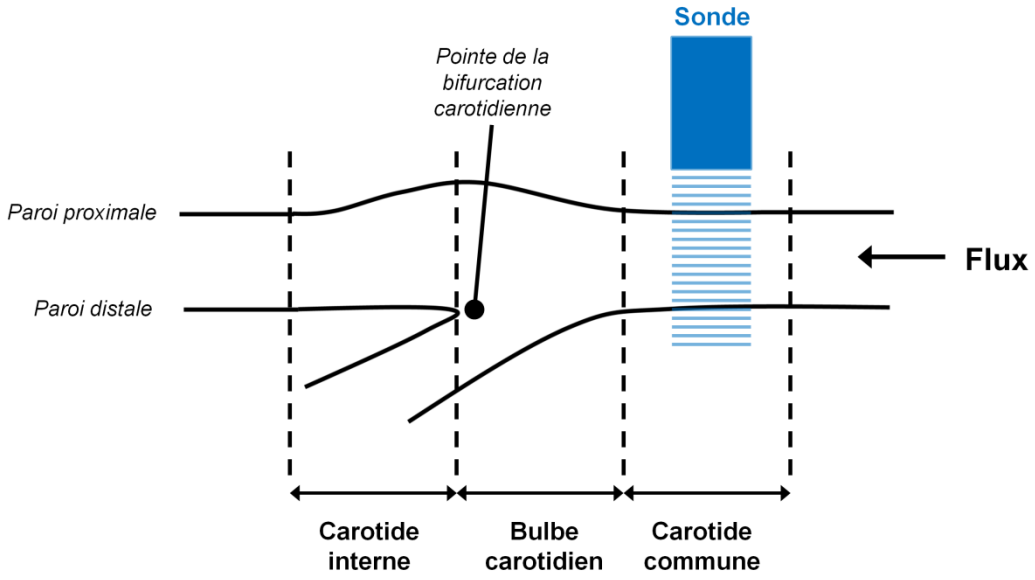
Ces 6 sites correspondent à la paroi distale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches. L'épaisseur intima-média se définit comme la distance séparant les interfaces échogènes sang/intima et média/adventice. Cette mesure sera simplifiée par rapport à la méthodologie utilisée dans l'étude METEOR(24). Les images échographiques standardisées sont obtenues à partir de mesures réalisées au niveau des seules parois distales des 3 segments des artères carotides droite et gauche, et selon la seule incidence antéro-postérieure (au lieu des 5 angles de l'étude METEOR). L'artère carotide commune est évaluée dans le segment allant de 10 à 20 mm en amont de la pointe de la bifurcation carotidienne (au niveau de la division carotide interne-carotide externe). Le bulbe carotidien est évalué dans le segment allant de la pointe de la bifurcation carotidienne à 10 mm en amont de la pointe de la bifurcation. L'artère carotide interne est évaluée dans les 10 mm en aval de la pointe de la bifurcation carotidienne (voir figure).

Justification de la méthode de mesure de l'épaisseur intima-média :

Nous n'examinerons les trois segments de chaque artère carotide que dans un seul angle et uniquement dans la paroi distale du fait :

- que l'insuffisance d'impédance acoustique induit un taux élevé d'échec de mesure de l'épaisseur intima-média proximale ;
- que les premières études de régression de l'épaisseur intima-média par des statines avaient clairement démontré que l'utilisation de 12 sites carotidiens n'apportait pas d'élément supplémentaire par rapport au seul site carotide primitif pour juger de l'évolution de l'EIM (31, 32) ;
- que les variations d'épaisseur intima-média dans l'étude METEOR étaient de même amplitude, que l'on considère 12 ou 6 sites (24) ;
- que finalement la longue durée de l'examen de 12 sites dans 5 angles différents n'est pas justifiée par les résultats attendus.

Sites carotidiens pour la mesure de l'épaisseur intima-média



Pour chaque patient, une **épaisseur intima-média moyenne** est estimée à chaque visite. Pour cela, l'épaisseur intima-média maximale est mesurée dans chacun des 6 sites**, puis l'épaisseur intima-média moyenne pour chaque patient est obtenue en calculant la moyenne des mesures d'épaisseur intima-média maximale de chacun des 6 sites.**

Afin d'homogénéiser les pratiques, la formation des échographistes des centres investigateurs hors AP-HP pourra se faire, avant le début de l'étude :

- Soit à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Centre de Médecine Préventive Cardio-vasculaire du Pr Alain Simon), sous la responsabilité du Dr Gilles Chironi jusqu'au 1er novembre 2015 et du Dr Sirieix à partir du 1er novembre 2015

- Soit à distance : validation de l'aptitude à réaliser les mesures échographies demandées par le protocole (site de mesure, nombre de mesure, image native, angle de la tête, etc...) par l'envoi d'images et publications au Dr Gilles Chironi jusqu'au 1er novembre 2015 et au Dr Sirieix à partir du 1er novembre 2015.

Les doubles lectures seront effectuées de manière standardisée et centralisée, par un évaluateur en aveugle du traitement reçu avec un logiciel destiné à ce type d'analyse.
Le Centre de Médecine Préventive Cardio-vasculaire du Pr Alain Simon (Hôpital Européen Georges Pompidou) a été un des centres de mesure de l'épaisseur intima-média dans l'étude internationale METEOR.

Etude ancillaire : Mesure de la vasodilatation dépendante du débit (FMD)
La mesure de la vasodilatation dépendante du débit (FMD) au niveau de l'artère brachiale sera réalisée selon les recommandations du groupe de travail international et publiées en 2002 dans le Journal of the American College of Cardiology (26).

Compte tenu des nombreux facteurs extérieurs pouvant intervenir sur la mesure de la vasodilatation dépendante du débit, des conditions d'examen en accord avec les bonnes pratiques seront exigées et rappelées lors de la journée de formation des centres investigateurs et précisées sur la plaquette échographiste élaborée par le Dr Chironi La mesure de la vasodilatation dépendante du débit requiert un échographe avec une sonde linéaire d'une fréquence minimale de 7 MHz. Le membre supérieur est positionné sur un support dédié à cette analyse, et laissé au repos pendant 5 minutes. Un brassard est ensuite gonflé au niveau de l'avant- bras à une pression supérieure à la pression artérielle systolique, pour une durée de 5 minutes. Une hyperhémie réactionnelle est ensuite provoquée par le dégonflage brutal du brassard, responsable d'une augmentation du débit et des forces de cisaillement résultant normalement en la dilatation de l'artère brachiale qui atteint son maximum 1 minute après le dégonflage. Un logiciel d'analyse des données permettra une analyse en aveugle et centralisée des données aux différents points de suivi (27, 28).

Mesure du nombre plaques d'athérome
La mesure du nombre de sites athéromateux sera réalisée comme cela a été précédemment décrit, par échographie en mode B (25). Brièvement, seront examinées les deux artères carotides (droite et

gauche : primitive, bifurcation, carotides internes et externes), les deux trépieds fémoraux (commune, bifurcation, superficielle et profonde) par une sonde 7,5 MHz et l'aorte abdominale (pour mesure du diamètre inférieur) au moyen d'une sonde 3,5 MHz. La présence de plaque d'athérome sera définie comme une formation échogène de plus de 1,5 mm d'épaisseur faisant saillie dans la lumière. Les échographistes devront enregistrer les clichés de sites porteurs de plaque d'athérome en mesurant l'épaisseur et la longueur maximales. Le nombre de sites porteurs d'athérome sera défini entre zéro et cinq.

Mesure des biomarqueurs sériques

Le dosage des biomarqueurs sériques (CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline) sera réalisé sur les sérums congelés par Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), selon les recommandations des fournisseurs, à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (pour la CRP ultrasensible) et à l'unité INSERM U1016 à Cochin pour les autres biomarqueurs sériques.

Le dosage des microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires sera réalisé par cytométrie en flux sur plasmas congelés de manière standardisée et centralisée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou comme cela a été décrit précédemment (29).

Dosage des triglycérides et du cholestérol

Le dosage des triglycérides et du cholestérol sera réalisé sur les sérums congelés des visites J0, M6, M12, M18 et M24 ; de manière standardisée et centralisée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris (Dr Benoît Védie).

7.5 Evaluation de la survenue d'événements athéro-thrombotiques artériels

Les événements athéro-thrombotiques artériels seront identiques à ceux évalués dans l'étude JUPITER (23), et seront définis par un infarctus du myocarde non fatal, un accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué non fatal, une hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu, une procédure de revascularisation, ou un décès de cause cardio-vasculaire.

7.6 Evaluation de l'activité de la vascularite et de la survenue de rechutes de la vascularites

L'activité de la vascularite sera évaluée à chaque visite par le score de Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), allant de 0 à 63, les scores les plus élevés indiquant une maladie très active (30).

La rémission est définie par un score de BVAS à 0, c'est-à-dire l'absence de signes évoquant une activité de la maladie.
Chez les patients en rémission, le diagnostic de rechute de la vascularite repose sur l'apparition ou la réapparition d'un ou plusieurs items inclus dans le score BVAS et témoignant d'une activité de la maladie (31).

7.7 Evaluation de la survenue d'effets indésirables de la rosuvastatine

L'évaluation d'effets indésirables du traitement expérimental sera réalisée par le clinicien en charge du patient.
Ces événements indésirables peuvent être secondaires à une allergie ou une intolérance, et seront côtés sur une échelle de 1 à 5 , selon le CTCAE (4.0), les grades 3, 4 et 5 étant considérés comme sévères, par le promoteur (34).

7.8 Critère d'évaluation de l'étude ancillaire

Mesure de la variation de la fonction endothéliale au niveau de l'artère brachiale à M6, M12 et M24 par rapport aux données à l'inclusion, évaluée par échographie en mode B, chez un sous-groupe de 66 patients.
La mesure de la fonction endothéliale par la vasodilatation médiée par le flux (FMD) sera réalisée chez 66 patients.

Compte-tenu des difficultés de reproductibilité de cette technique (en tenant compte d'un pourcentage de perdu de vue évalué à 10%), les centres participants seront les centres AP-HP jusqu'au 1er novembre 2015 et quelques centres de province identifiés par le Dr Chironi et le Dr Sirieix (Centre de Médecine Préventive Cardio-vasculaire du Pr Alain Simon HEGP à Paris), responsable de la formation des échographistes de province.
Au 1er novembre 2015, les centres AP-HP ne participeront plus à l'étude ancillaire, suite au départ du Dr Chironi.

8. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

L'effectif global prévu pour l'étude est de 162 patients randomisés au final, soit 81 dans chaque bras.

Nous faisons l'hypothèse dans notre essai d'une différence de vitesse de progression de l'épaisseur intima-média maximale moyenne évaluée à 24 mois au niveau de l'artère carotide entre le groupe rosuvastatine et le groupe sans rosuvastatine **de 0,0145 mm par an** (effet taille : 0.43, écart-type : 0.034), sur la base des données de l'étude METEOR (24).

En partant d'une hypothèse statistique de bilatéralité, avec une puissance de 80%, et un risque alpha de 5% et afin de démontrer un effet taille équivalent à celui de l'étude METEOR, 81 sujets par bras seront nécessaires pour conduire cette analyse. On estime que 90% des patients passeront avec succès l'échographie de screening. Aussi, il faudra ainsi inclure 180 patients au total afin d'en randomiser 162.

Le nombre de centres participants est évalué entre 30 et 35, avec un nombre attendu de patients inclus par centre sur la période de 24 mois, de 5 à 6 patients par centre.

9. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique sera réalisée par le Centre d'Epidémiologie Clinique de l'Hôtel Dieu, sous la responsabilité du Professeur Philippe RAVAUD.

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

L'analyse statistique sera faite de manière indépendante et aveugle à l'aide du logiciel Statistical Analysis System version 9.3 par un statisticien du Centre d'Epidémiologie Clinique sous la responsabilité du Pr Philippe Ravaud. Un plan d'analyse statistique sera rédigé et validé avant le gel de la base de données et la levée de l'aveugle. Les données seront saisies (double saisie) avec des bornes préétablies sur la grille de saisie. Le Plan d'Analyses Statistiques pourra être révisé en cours d'étude, afin de prendre en compte les éventuelles modifications apportées au Protocole ou toute autre modification du déroulement de l'étude ayant un impact sur les analyses statistiques initialement prévues. L'ensemble des versions sera conservé dans le dossier de l'étude.

Pour les critères reportés à la visite de sélection et/ou à l'inclusion, une analyse descriptive sera effectuée sur les deux groupes. Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif, pourcentage et données manquantes par modalité de réponse et les variables quantitatives par leur effectif, moyenne, écart-type. En cas de variables quantitatives à comportement asymétrique, elles seront présentées avec leur médiane et l'intervalle interquartile ($25^{ème}$ percentile- $75^{ème}$ percentile). Aucun test statistique comparant les groupes de traitement, issus de la randomisation, ne sera réalisé.

Les sujets sortis prématurément d'étude et leur raison de sortie feront l'objet d'une analyse descriptive, par groupe et sur la population totale.

Les paramètres du suivi des patients seront analysés sur chaque groupe de traitement et sur la population totale : durée du suivi total, observance, durée du traitement, nombre de visites.

Analyse principale : L'analyse statistique du critère de jugement principal se fera en intention de traiter (i.e., tous les patients randomisés seront analysés et ce dans leur groupe d'origine). Le résultat principal se présentera sous forme de différence moyenne à 24 mois de l'épaisseur de l'intima-média maximale moyenne au niveau des 6 sites carotidiens prédéfinis de l'artère carotide entre la randomisation (J0) et la visite à 24 mois : Δ = valeur à 24 mois– valeur à J0. Les autres différences seront aussi calculées (entre chacune des visites intermédiaires M6 et M12 et la visite d'inclusion). La comparaison des différences des Δ entre les groupes sera étudiée avec un modèle linéaire à effets mixtes de type cLDA (constrained Longitudinal Data Analysis) prenant en compte la corrélation des mesures répétées chez un même sujet (effet aléatoire patient avec une matrice de variance covariance non structurée) sous l'hypothèse de données manquantes aléatoirement. Avec ce modèle, la valeur à l'inclusion est incluse dans le vecteur réponse en imposant comme condition que la moyenne du vecteur réponse à l'inclusion ne soit pas différente dans les 2 groupes (ce qui devrait être le cas dans un essai randomisé à cause de la répartition aléatoire des traitements). Un effet aléatoire centre sera ajouté aux modèle. Ainsi le modèle permettra de comparer les moyennes ajustées sur la valeur initiale des variations absolues entre la visite à 24 mois et la visite d'inclusion (mais aussi entre les autres visites et la visite d'inclusion). La technique cLDA est conforme au principe de l'analyse en intention de traiter pourvu que tous les patients aient une valeur initiale du critère de jugement. Les paramètres du modèle seront estimés avec la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) grâce à la méthode de Newton Raphson. Les degrés de libertés seront calculés grâce à l'approche de Kenward-Roger . En l'absence de données manquantes, ce modèle est équivalent à un modèle d'ANCOVA classique.

Analyse des critères de jugement secondaires : Tous les critères de jugement quantitatifs seront analysés à l'aide d'un modèle cLDA. La comparaison de la survenue d'évènements athéro-thrombotiques et de rémissions de la vascularite se fera à l'aide d'un modèle de Cox multivarié. Graphiquement, des courbes de survie seront établies (méthode de Kaplan Meier).

Tous les tests utilisés seront bilatéraux avec un seuil de significativité de 5%. Le Plan d'Analyses Statistiques pourra être révisé en cours d'étude, afin de prendre en compte les éventuelles modifications apportées au Protocole ou toute autre modification du déroulement de l'étude ayant un impact sur les analyses statistiques initialement prévues. Le Plan d'Analyses Statistiques sera édité avant la revue en aveugle des données. Les analyses à réaliser pourront être complétées lors de cette revue. La version finale du Plan d'Analyses Statistiques sera réalisée avant le gel de la base de données.. L'ensemble des versions sera conservé dans le dossier de l'étude.

9.2 Faisabilité

Cet objectif est réalisable en 2 ans, en mobilisant les principaux centres participant depuis de nombreuses années au GFEV, et les réseaux des sociétés savantes nationales renommées (Société National Française de Médecine Interne, Société Française de Rhumatologie, Société de Néphrologie, Société de Pneumologie de langue française, Club Rhumatisme et Inflammation).
La base du GFEV, régulièrement mise à jour par les cliniciens des centres participants, permettra également l'identification des patients incluables dans l'étude.
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) Cochin-Necker et les médecins investigateurs et collaborateurs de l'étude à Cochin, dans le service de Médecine du Pr. Le Jeunne.

10.CONDUITE DE LA RECHERCHE

10.1 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 », Vascularites nécrosantes. Ces centres investigateurs ont été déclarés par anticipation à la DIRC 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 (Dr Benjamin Terrier, benjamin.terrier@aphp.fr), (Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris). Lors de chaque signalement de patient, les critères d'inclusion 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 l'étude sera facilement et automatiquement randomisé, après validation de tous les critères d'éligibilité.

La liste de randomisation sera établie par l'URC/CIC Cochin-Necker, en collaboration avec l'AGEPS et sera intégré ensuite au système informatique de randomisation (CleanWeb). La randomisation sera déclenchée via l'e-CRF pour chaque patient après validation des critères d'éligibilité.

Un code d'identification en 9 caractères sera attribué à chaque patient.

Le code d'identification du patient en 9 caractères sera constitué dans l'ordre de :

- 3 chiffres correspondant au numéro du centre investigateur
- 4 chiffres correspondant au numéro d'inclusion dans la recherche
- 2 lettres correspondant aux initiales du patient (nom puis prénom).

L'URC, le DRCD, l'AGEPS, le service clinique et la pharmacie du centre investigateur seront informés directement de l'inclusion / randomisation des patients, par un système d'envoi automatique d'e-mail et de fax à partir du CRF électronique (CleanWeb).

Un stock initial sera constitué dans tous les centres, après la visite de mise en place et avant la première inclusion. L'AGEPS fera l'envoi du traitement expérimental (rosuvastatine/placebo de

rosuvastatine) dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs dans les 5 jours, maximum, qui suivent la réception du fax d'approvisionnement initial.

Le nombre d'unités mises en stock et les seuils de réapprovisionnement sont adaptés au potentiel d'inclusion de chacun des centres.

10.2 Suivi des patients : visites et examens

- **Visite de sélection- inclusion**

- Screening des facteurs de risque cardio-vasculaire (âge et sexe, antécédents cardio-vasculaires au 1er degré, diabète de type 2, tabagisme, hypertension artérielle)
- Réalisation d'un dosage local du cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol, et des triglycérides ainsi qu'un bilan hépatique et musculaire
- Validation des bilans lipidique, hépatique et musculaire et des résultats des sérologies HIV, hépatite B et C (datant de moins d'un an) qui doivent être négatives
- Vérification d'une non-indication systématique à un traitement par statines selon les recommandations de l'Afssaps de 2005
- Validation des critères d'inclusion et de non-inclusion
- Information du patient et recueil du consentement éclairé si ce patient est incluable

- **Bilan initial : visite d'inclusion - randomisation : J0**
- Réalisation de l'échographie de screening dans un délai de 1 mois maximum par rapport à la date de randomisation, afin de vérifier qu'il n'y a pas d'indication systématique à une statine selon les recommandations européennes et américaines. Une mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne et du nombre de sites athéromateux par échographie sera réalisée afin de confirmer l'absence d'indication à débuter une statine selon les recommandations européennes et américaines.

La mesure de la fonction endothéliale par la vasodilatation médiée par le flux (FMD), étude ancillaire, sera réalisée chez les patients inclus et suivis dans certains centres validés, en même temps que la première échographie.

- L'échographiste valide qu'il n'y a pas de critères d'exclusion : randomisation du patient.
- Réalisation du bilan biologique initial, ainsi que du prélèvement pour la biothèque à J0

- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques relatives à la vascularite et aux facteurs de risque cardio-vasculaires
- Notification des traitements en cours (nouveau diagnostic ou dernière rechute, avant l'inclusion)
- Prescription du traitement après randomisation : rosuvastatine ou le placebo de la rosuvastatine
- Fiche d'évolution

Dans le cas où le patient a été inclus dans l'étude mais qu'il ne peut pas être randomisé suite à l'échographie d'inclusion, le patient sera mis sous statine commerciale selon la recommandation et aura un suivi adapté selon les recommandations françaises. Le patient sera suivi dans le protocole : il aura la réalisation de la biothèque tous les 6 mois, remplira les questionnaires à l'inclusion, à M6, M12 et M24. Il aura le droit à une échographie tous les ans, tel que recommandé par l'affsaps dans le cadre des soins habituels.

Le bilan initial réalisé lors de l'inclusion-randomisation sera le suivant::

Biologie standard (réalisée en local) réalisée 15 jours maximum avant la date de randomisation : hémogramme (NFS), TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale, étude du sédiment urinaire (BU, ECBU), protéinurie (avec quantification si présente sur échantillon) CRP, CPK, transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, γGT électrophorèse des protéines, glycémie à jeun, fibrinogène, bilirubine, EPP (albumine, alpha-2-globulines, beta-globulines, gammaglobulines totales et ANCA en IF et en ELISA

- Réalisation d'une sérothèque, plasmathèque et DNAthèque
- BVAS
- VDI
- Questionnaires patient SF36 et HAQ

- **Bilans de suivi : des visites sont prévues tous les 3 mois jusqu'à M21 (M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21) et une dernière visite à M24.**

- Un bilan biologique de surveillance sera réalisé tous les 3 mois, jusqu'à la visite M21 et à la visite M24 de fin d'étude. Ce bilan est le même que le bilan initial :

- Biologie standard (réalisée en local) : hémogramme (NFS), TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale, étude du sédiment urinaire (BU, ECBU), protéinurie (avec quantification si présente sur échantillon) CRP, CPK, transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, γGT électrophorèse des protéines, glycémie à jeun, fibrinogène, bilirubine, EPP (albumine, alpha-2-globulines, beta-globulines, gammaglobulines totales).

- ANCA en IF et en ELISA

- Réalisation d'une sérothèque et plasmathèque seulement à M6, M12, M18 et M24
- L'activité de la vascularite évaluée par le BVAS
- VDI

- Recueil des événements indésirables graves ou non à M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et à M24

- La survenue d'évènements cardio-vasculaires sera évaluée à M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et à la dernière visite M24.

- Prescription du traitement à l'étude : s'assurer que le patient a suffisamment de traitement jusqu'à la prochaine visite (à vérifier à chaque visite)

Tirage de traitement via CleanWEB aux visites : M3, M6, M9, M12, M15, M18 et M21 inclus

Récupération du coffret qu'il soit entamé ou vide, dispensé à la visite précédente et dispensation d'un nouveau coffret pour les 3 prochains mois de traitement.

Une échographie sera réalisée à M6, M12 et à la visite M24, pour mesurer l'épaisseur intima-média carotidienne et le nombre de sites athéromateux.

- La mesure de la fonction endothéliale par la vasodilatation médiée par le flux (FMD) sera réalisée chez les patients inclus et suivis dans les centres validés en même temps que les échographies.

- Dosage centralisé des biomarqueurs sériques (CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires) par ELISA et cytométrie en flux sera réalisé à M6, M12, M18 et à la visite M24 sur sérothèque et plasmathèque congelés.

- Notification de tous les évènements indésirables, graves ou pas, à toutes les visites.

- Les questionnaires SF36 et HAQ seront demandés aux patients aux visites M6, M12 et M24.

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de +/- 15 jours entre chaque visite.

Aucune visite de fin de suivi après M24 ne sera réalisée compte tenu de la demi-vie très courte de la rosuvastitine (19 heures) comparativement à la durée de 24 mois de l'essai.

10.3 Constitution, conservation et transport des sérothèques, plasmathèques et DNAthèques (prélèvements pour la recherche)

Sérothèque : 14 ml de sang seront prélevés sur deux tubes secs, avec ou sans gélose, (bouchon rouge), centrifugés, avec extraction du sérum qui sera aliquoté dans des cryotubes et conservé à -80°C par le centre investigateur, qui a inclus le patient.
Le transport et l'acheminement des sérothèques sera effectué dans de la carboglace, par un transporteur, vers le centre coordonnateur à l'hôpital Cochin, en milieu et fin d'étude..

Plasmathèque : 11 ml de sang : 5 ml sur un tube EDTA + 6 ml sur un tube citraté 3,2% seront prélevés, centrifugés, avec extraction du surnageant qui sera aliquoté dans des cryotubes et conservé à – 80 °C par le centre investigateur, qui a inclus le patient.

Le transport et l'acheminement des plasmathèques sera effectué dans de la carboglace, par un transporteur, vers le centre coordonnateur à l'hôpital Cochin. Le transport aura lieu au même moment que pour les sérothèques, en milieu et fin d'étude

DNAthèque : 14 ml de sang seront prélevés sur deux tubes ACD (jaune pâle) à l'inclusion seulement, conservés à température ambiante et acheminés immédiatement à température ambiante au centre coordonnateur par un transporteur. Les patients pourront être reprélevés pour leur ADN si l'extraction de ce dernier venait à échouer, après recueil de leur consentement.

Ces prélèvements de sang réalisés spécifiquement pour la recherche permettront de doser, les biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-clinique, les triglycérides et le cholestérol total, HDL et LDL.

La partie des prélèvements de la sérothèque non utilisée restant suite au dosage des marqueurs des dépôts de cholestérol, ainsi que ceux de la plasmathèque et de la DNAthèque seront conservés après la fin de l'étude pour une durée illimitée, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein du Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, afin de permettre d'autres recherches sur les maladies autoimmunes et maladies systémiques rares et d'améliorer sa compréhension et sa prise en charge. Les prélèvements congelés seront conservés sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon.

10.4 Durée de participation

La durée de participation de chaque patient sera de 24 mois.

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 en revanche 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.

10.5 Calendrier du suivi et des examens

Actes à réaliser	Visite sélection	Visite inclusion J0	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	Visite fin étude M24
- Vérification critères d'inclusion/de non inclusion - Information et signature de consentement	✓									
Evaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire	✓	✓								
Prescription du traitement : rosuvastatine / placebo		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Notification des traitements en cours		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Données cliniques et para-cliniques		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fiche d'évolution		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BVAS : activité de la vascularite (*)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VDI		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaires pour le patient SF36 et HAQ		✓		✓		✓				✓
Mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, du nombre de sites athéromateux et de la fonction endothéliale par **échographie**		✓		✓		✓				✓
Dosage centralisé des biomarqueurs sériques (CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires) par ELISA et cytométrie en flux		✓		✓		✓		✓		✓
Dosage centralisé de l'évolution du profil lipidique sur sérothèque congelée		✓		✓		✓		✓		✓
Dosage du cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol, triglycérides (réalisé en local).	✓									
Sérologies HIV, hépatite B et C (réalisé en local)	✓									
Bilan Biologique standard (réalisé en local) : - NFS, CRP, ionogramme sanguin, TP/TCA - CPK, ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT, fibrinogène, bilirubine - Etude du sédiment urinaire (BU/ECBU, protéinurie en g/l et/ou g/24h) - EPP (albumine, alpha-2-globulines, beta-globulines, gammaglobulines totales) - Fonction rénale (créatinine, clairance selon MDRD) - glycémie à jeun		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ANCA en IF et en ELISA (§§)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sérothèque, plasmathèque		✓		✓		✓		✓		✓
DNAthèque		✓								
Survenue d'évènements cardio-vasculaires			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evénements indésirables, EIG			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Traitement suffisant jusqu'à la prochaine visite : tirage de traitement sur cleanWEB			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

* Si le malade n'a aucun signe d'activité, le BVAS = 0.

§§ 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 dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de +/- 15 jours.

10.6 Données recueillies

Les signes cliniques et paracliniques seront recueillis et saisis dans un cahier de recueil de données électronique sur Internet (e-CRF), d'accès restreint par un code d'accès (identifiant et mot de passe) personnel 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 protocole prospectif du GFEV.

Les données seront recueillies à l'aide d'un système de cahier de recueil électronique (e-CRF CleanWEB), 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).

10.7 Modification prématurée du traitement

En cas de survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur nécessitant l'introduction d'une statine, le médecin pourra décider de levé l'aveugle après en avoir informé l'un des investigateurs du centre coordonnateur. Le suivi du patient tel qu'il est prévu dans l'étude sera cependant poursuivi.

En cas de survenue d'un effet indésirable imposant l'arrêt définitif du traitement évalué, le médecin pourra décider de lever l'aveugle et d'interrompre le traitement définitivement après en avoir informé l'un des investigateurs du centre coordonnateur. Le patient recevra le traitement

adapté si besoin, et le suivi du patient tel qu'il est prévu dans l'étude sera poursuivi jusqu'à la M24 du patient.

En cas d'interruption transitoire du médicament expérimental, en raison d'une élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire important avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale), une levée de l'aveugle pourra être effectuée si l'investigateur juge celle-ci nécessaire au suivi du patient et le traitement expérimental interrompu. Le médecin en charge du patient décidera de la réintroduction ou non d'un traitement alternatif.
Dans le cas où la levée d'aveugle n'a pas été demandée, le traitement pourra être repris par décision de l'investigateur à raison de 1 comprimé tous les 2 jours. La posologie de l'étude de 1 comprimé par jour pourra être reprise à tout moment par décision de l'investigateur.

10.8 Traitements autorisés

Tout médicament associé administré au cours de l'essai devra être consigné dans le cahier d'observation.
Les traitements adjuvants autorisés au cours de l'essai sont ceux correspondant au traitement de fond des patients (corticoïdes, immunosuppresseurs), les traitements associés au traitement de fond (calcium, vitamine D3, cotrimoxazole), et 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.
Tous les traitements destinés spécifiquement au contrôle du risque de complications cardio-vasculaire (anti-hypertenseurs, aspirine, anticoagulant,….) sont autorisés pendant la durée de l'étude.

L'administration d'un traitement hypocholestérolémiant (statine, fibrate, ezétimibe, levure de riz rouge) est interdite pendant la durée de l'étude, sauf en cas d'événement cardio-vasculaire majeur justifiant la levée de l'aveugle.

10.9 Conditionnement et étiquetage du médicament expérimental

L'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS assurera l'approvisionnement en rosuvastatine et en placebo de la rosuvastatine 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.

10.10 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux

Les unités de traitement seront conservées dans des locaux dédiés, à une température ne dépassant pas 30 °C.

10.11 Conditions de dispensation des médicaments expérimentaux

La gestion, le conditionnement et l'expédition des traitements sera effectuée par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) à Paris.
Les traitements seront dispensés par la pharmacie à usage intérieur (PUI) du centre d'investigation à la vue de l'ordonnance du prescripteur.
Lors de la dispensation, il sera rappelé aux patients de retourner leur traitement (ensemble des blisters vides, entamés et/ou pleins) à chaque visite.

Les coffrets entamés ne seront pas redonnés aux patients.
Aux visites M3, M6, M9, M12, M15, M18 et M21, l'investigateur se connectera sur Cleanweb pour attribuer un nouveau numéro traitement au patient et un nouveau coffret de traitement pour 3 mois sera dispensé au patient par la pharmacie.

10.12 Comptabilité / Observance/ Devenir des produits

Les patients rapporteront les boîtes et blisters de rosuvastatine/placebo, entamés, vides ou pleins lors de chaque visite. Ces produits seront conservés par la pharmacie jusqu'au passage de l'ARC qui vérifiera la comptabilité faite par la pharmacie. Après comptabilité par l'ARC, les retours patients seront retournés à l'AGEPS pour destruction, en fin d'étude. Les patients devront ramener leurs coffrets entamés, vides ou pleins à chaque visite afin qu'un nouveau coffret leur soit dispensé pour les trois prochains mois.

10.13 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, le nom de la recherche, le code

d'identification du patient, la date de début de traitement et les numéros de traitement attribués tous les 3 mois au patient.

CARTE PATIENT

Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Nom :..... Prénom : .....

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

N° centre / N° d'inclusion / Initiales (N-P)

Je participe à la recherche STATVAS *:* Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée **dont le promoteur est l'AP-HP.**

Date d'inclusion : __ __ /__ __ /__ __ __ __

Je reçois le traitement suivant : **ROSUVASTATINE 20 mg ou PLACEBO durant 24 mois**.

Date de début du traitement : __ __ /__ __ /__ __ __ __

Traitements dispensés (n°trimestriels) :
Visite J0 : __ __ __ __ Visite M3 : __ __ __ __ Visite M6 : __ __ __ __ Visite M9 : __ __ __ __

Visite M12 : __ __ __ __ Visite M15 : __ __ __ __ Visite M18 : __ __ __ __ Visite M21 : __ __ __ __

CARTE PATIENT

Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Je suis suivi(e) par le Dr……

A l'Hôpital ……..

☎……...

Pour les situations non urgentes, la levée d'insu se fera par le promoteur, après accord préalable de l'investigateur coordonnateur.

En cas de nécessité urgente de levée d'insu, un médecin peut contacter l'hôpital Fernand Widal au 01 40 05 48 48.

10.14 Modalités de levée d'aveugle

Pour les situations non urgentes (jours et heures ouvrés), la levée de l'aveugle pourra être effectuée par le promoteur (DRCD) par l'intermédiaire de l'URC, après accord de l'investigateur coordonnateur.

La demande de levée de l'aveugle pourra également être effectuée 24h/24h, en cas d'urgence. Le coordonnateur sera informé de toute levée d'insu demandée en urgence.

La demande se fera alors par appel téléphonique au centre antipoison Fernand Widal au 01.40.05.48.48, en communiquant les numéros de traitement rappelé sur la carte « patient ».

11. EVALUATION DE LA SECURITE– RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

11.1 Définitions

D'après l'article R1123-39 du Code de la Santé Publique :

- **Evénement indésirable (EI)**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

- **Evénement ou effet indésirable grave**

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.

- **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 :

- qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un médicament expérimental, ou de l'essai ;

- ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament expérimental ou la conduite de l'essai.

A titre d'exemples :

- un événement indésirable grave (EIG) susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,

- un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament expérimental utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,

- des résultats significatifs issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
- un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament expérimental dans un autre pays,
- un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours).

11.2 Degré de sévérité

L'intensité des EI est évaluée par l'investigateur selon la terminologie NCI CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique :
Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5 : Décès lié à l'EI.

11.3 Rôle de l'investigateur

11.3.1 Obligations réglementaires de l'investigateur (Art. R. 1123-54)

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (Cf. section 11.1.2.1) ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

L'investigateur doit ainsi notifier tous les événements présentant l'un des critères de gravité noté ci-dessous, à l'exception de ceux recensés dans le protocole comme ne devant pas être notifiés :
1- Décès
2- Mise en jeu du pronostic vital
3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation
4- Séquelles durables
5- Anomalie ou malformation congénitale
Ou tout autre événement indésirable jugé comme « médicalement significatif »

11.3.2 Spécificités du protocole

11.3.2.1 Evénements et effets NE NECESSITANT PAS une notification immédiate par l'investigateur

Liste des évènements ne nécessitant pas une notification immédiate par l'investigateur mais qui pourront être recueillis dans la partie « évènement indésirable » du cahier d'observation : aucun

Les rechutes seront notifiées dans le CRF dans un module spécifique à cet effet et pas dans les EI.

Si la rechute de la maladie fait l'objet d'une hospitalisation, elle ne sera pas non plus reportée dans les EIG.

Liste des effets indésirables non graves attendus ne nécessitant pas une notification immédiate par l'investigateur :

- Céphalées, vertiges
- Constipation, nausées, douleurs abdominales
- Prurit, rash, urticaire
- Myalgies, myopathies
- Rhabdomyolyse avec CPK inférieures ou égales à 5 fois la normale.
  Le traitement pourra être interrompu en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale).
  Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la ré-introduction du médicament expérimental, à la dose la plus faible pourra être envisagée.
- Cytolyse hépatique avec transaminases inférieures ou égales à 3 fois la normale
- Asthénie
- Polyneuropathies, perte de mémoire
- Toux, dyspnée
- Diarrhée
- Ictère
- Arthralgies
- Hématurie
- Œdème
- Dépression, troubles du sommeil, troubles sexuels

Pour les effets indésirables non graves attendus liés au médicament expérimental :

- il convient de se référer au RCP du Crestor® insérée en annexe VI.

11.3.2.2 Evénements et effets NECESSITANT une notification immédiate par l'investigateur

Liste des évènements indésirables non graves soumis à une notification immédiate par l'investigateur : *aucun*

Ces événements doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, selon les mêmes modalités et délais que les événements indésirables graves.

Liste des effets indésirables graves attendus soumis à une notification immédiate par l'investigateur :

- Rhabdomyolyse avec CPK supérieures à 5 fois la normale
- Le traitement pourra être interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale). En cas de retour à la normale, la ré-introduction du médicament expérimental, à la dose la plus faible pourra être envisagée.
- Cytolyse hépatique avec transaminases supérieures à 3 fois la normale. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose.
- Allergie grave de type syndrome de Stevens-Johnson

Pour les effets indésirables graves attendus liés au médicament expérimental :

- il convient de se référer au RCP du Crestor® insérée en annexe VI.

11.3.2.3 Modalités de notification au promoteur par l'investigateur

Généralités :

La notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire spécifique de notification des EIG prévu à cet effet (Cf. annexe VII).

Cette notification initiale doit être suivie dans un délai maximum de 8 jours par un ou des rapport(s) de suivi détaillé(s), écrit(s) et signé(s) (« follow-up ») en cas d'événement fatal ou menaçant le pronostic vital et dans les 15 jours dans les autres cas.

Chaque EIG sera décrit sur le formulaire de notification d'EIG en essayant d'être le plus exhaustif possible. Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

La notification immédiate, les rapports de suivi et tout document utile (compte-rendu d'hospitalisation par exemple) seront transmis au promoteur exclusivement par télécopie au Pôle Vigilance du DRCD au **01 44 84 17 99**.

Dans le cas d'une recherche avec e-CRF, l'investigateur complète le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF, le valide, l'imprime, le signe puis le télécopie au **01 44 84 17 99**.
Uniquement en cas d'impossibilité de connexion à l'e-CRF, l'investigateur complètera et signera le formulaire de notification d'EIG inséré en annexe VII et le transmettra au promoteur par télécopie au **01 44 84 17 99**. Dès que la connexion sera rétablie, il complétera le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF pour régularisation.

Informations importantes à transmettre au promoteur :

Les informations à transmettre au promoteur à l'aide du formulaire de notification d'EIG sont les suivantes :

- identification du patient
- identification du notificateur
- gravité et sévérité de l'événement indésirable
- date de début et de fin de l'EIG
- description précise de l'EIG (diagnostic, symptômes, chronologie, actions entreprises et résultats, évolution)
- maladies en cours ou antécédents du patient
- traitements reçus par le patient (médicament(s) expérimental(aux), médicament(s) concomitant(s))
- lien de causalité de l'EIG avec le(s) médicament(s) expérimental(aux), le(s) traitement(s) comparateur(s) , le(s) éventuel(s) médicament(s) concomitant(s), le(s) acte(s), le(s) procédure(s) ou examen(s) spécifique(s) de la recherche.

Si l'investigateur considère que l'événement indésirable grave est lié à la recherche ou au médicament expérimental, il transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes-rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du patient, nature et date de survenue de l'événement indésirable grave.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'information complémentaire émanant du promoteur.
Pour toute question relative à la notification d'un événement indésirable, il est possible de contacter le Pôle Vigilance du DRCD par courriel : vigilance.drcd@drc.aphp.fr

11.3.2.4 Période de notification au promoteur

Pour chaque personne participant à la recherche, l'investigateur est tenu de notifier :
- à partir de la date de signature du consentement
- pendant toute la durée de traitement par le médicament expérimental du participant
- jusqu'à la fin du traitement par le médicament expérimental du participant
- sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû au médicament expérimental ou aux procédures de la recherche (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels que des cancers ou des anomalies congénitales).

Dans le cas d'un arrêt prématuré du traitement pour raison de toxicité, une notification d'événement indésirable grave sera transmise au promoteur. L'événement indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution par l'investigateur et le promoteur.

Tout évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le patient est sorti d'essai.

11.3.3 Rôle du promoteur

11.3.3.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.
Il évalue la gravité de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés par les investigateurs, leur lien de causalité avec chaque médicament expérimental et avec les autres traitements éventuels ainsi que le caractère attendu ou inattendu des effets indésirables.
Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.
Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu ou tout fait nouveau sont déclarés par le promoteur, dans les délais légaux, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et du comité de protection des personnes (CPP) concerné.

La déclaration initiale doit être réalisée dans les 7 jours calendaires à compter de la date de réception de l'effet indésirable grave en cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital.
La déclaration initiale doit être réalisée dans les 15 jours calendaires à compter de la date de réception de l'effet indésirable grave en cas d'autre gravité.
La déclaration de suivi doit être réalisée dans les 8 jours à compter du délai de 7 ou 15 jours (selon la gravité).
Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR) est déclarée par voie électronique dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA).
Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Cas particulier des essais en double insu :
En règle générale, le promoteur déclare une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu aux autorités compétentes et au CPP après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.
Dans des cas exceptionnels, et après accord de l'ANSM sollicitée par le promoteur lors de la demande d'autorisation d'essai clinique, les modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables peuvent être aménagées. Ces modalités sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche (cf. section 9.13).

11.3.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité

Il s'agit de 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.
La déclaration des faits nouveaux doit être réalisée dans les 15 jours calendaires à compter de la prise de connaissance par le promoteur. Des informations complémentaires pertinentes doivent être transmises, dans un nouveau délai de 8 jours, à compter du délai de 15 jours.

11.4 Exposition in utero

Si une femme débute une grossesse en cours de participation à une recherche ou suite à la participation de son compagnon à la recherche (si le médicament expérimental peut atteindre la lignée séminale de l'homme), la grossesse doit être notifiée au promoteur sans délai.

Dans le cadre de l'étude STATVAS, si une grossesse apparait en cours d'étude, la patiente devra arrêter prématurément le traitement. L'investigateur transmettra alors par télécopie au **01 44 84 17 99** au pôle vigilance le « formulaire de suivi d'une grossesse apparue au décours d'une recherche biomédicale », inséré en annexe VIII. Ce formulaire doit contenir la date prévisible d'accouchement, les coordonnées de l'obstétricien et de la maternité prévue pour l'accouchement si la grossesse se poursuit.

L'investigateur devra suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur avec ce formulaire. Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané avec hospitalisation, mort fœtale, anomalie congénitale, ...), l'investigateur doit suivre la procédure de notification des EIG (cf. section 11.1.2.3.).

La patiente ne sortira pas de l'étude et continuera d'être suivie jusqu'à sa visite M24.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

11.5 Exposition pendant l'allaitement

Les expositions durant l'allaitement ont lieu lorsqu'un nourrisson ou un enfant a pu être exposé à un médicament *via* l'allaitement d'une mère traitée par un médicament expérimental.

Même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable, l'exposition durant l'allaitement doit toujours être rapportée au promoteur par l'investigateur dès la prise de connaissance.

11.6 Comité de Surveillance Indépendant

11.6.1 Généralités

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) peut être mis en place par le promoteur. Il a comme principale mission d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il peut avoir des missions supplémentaires, comme le suivi des données d'efficacité (notamment si le protocole prévoit des analyses intermédiaires).

Le CSI est mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique.

Il appartient au promoteur de justifier auprès de l'Autorité Compétente (ANSM) et auprès du CPP, la constitution ou non d'un tel comité.

En pratique, un CSI est systématiquement constitué pour les études dont le risque ajouté par la recherche est « D ». Il peut également être mis en place pour certaines études classées « C ».

Le CSI émet des recommandations au promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche. Les recommandations qui peuvent être émises par un CSI sont :

- poursuite de la recherche sans modification,
- poursuite de la recherche avec modification du protocole et/ou de la surveillance des sujets,
- arrêt temporaire des inclusions,
- arrêt définitif de la recherche au regard des :
    - données de sécurité : effets indésirables graves,
    - données d'efficacité : futilité ou efficacité démontrée.

Le CSI est nommé par le promoteur et est constitué au minimum de 3 personnes extérieures à la recherche dont au moins un clinicien spécialiste de la pathologie étudiée et un spécialiste du médicament à l'étude (ou un pharmacologue/pharmacovigilant), et éventuellement un méthodologiste/biostatisticien notamment en cas d'analyse intermédiaire.

Le CSI a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points de sécurité tels que la tolérance et la réévaluation du rapport bénéfice–risque au cours de la recherche.
Une réunion préliminaire du CSI devra avoir lieu avant la première inclusion du premier patient et idéalement avant la soumission du protocole à l'autorité compétente et au CPP. Son ordre du jour sera notamment le suivant :

<u>Définition des missions du CSI</u> :

- Validation de la méthodologie de la recherche :

La méthodologie proposée dans l'essai clinique devra être validée par le CSI de sorte qu'elle n'entrave pas la sécurité des patients, notamment concernant les modalités d'inclusion et de randomisation.

- Validation des modalités de suivi de la tolérance :
    - nature des paramètres évalués
    - fréquence des évaluations ; calendriers des visites

- Validation des critères d'arrêt :
    - critères d'arrêt de participation d'un patient pour raison de tolérance
    - critères d'arrêt provisoire ou définitif de l'étude (conduisant à l'établissement de certaines recommandations (« stopping rules »)

- Modification du protocole et recommandations :

Au regard de l'analyse des données de tolérance de l'étude, le CSI pourra le cas échéant :
proposer des modifications substantielles afin de modifier certaines données notamment du protocole (critères d'inclusion et de non-inclusion, suivi, examens supplémentaires …) de même qu'il pourra émettre toute recommandation qu'il jugera utile afin de garantir au mieux la sécurité des patients qui se prêtent à la recherche et le maintien d'une balance bénéfice - risque favorable tout au long de l'étude.

Définition des modalités de fonctionnement du CSI :

- modalités des réunions (session ouverte, puis fermée) et fréquence,
- modalités et format souhaités de la transmission des EIG du promoteur au CSI.

Lors de sa première réunion, le CSI élit son président.

Le promoteur reste décisionnaire. Il transmet le cas échéant sa décision argumentée ainsi que les comptes rendus du CSI à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP.

11.6.2 Spécificités du protocole

Un CSI est prévu dans le cadre de cette étude. Une réunion préliminaire du CSI est prévue avant la première inclusion du premier patient. L'ensemble des missions ainsi que les modalités précises de fonctionnement du CSI sont décrites dans la charte du CSI de l'étude :

- Nommer les membres du CSI (désignation d'un président)
- Définir les missions du CSI :
    - Données de sécurité seulement
    - Données de sécurité et d'efficacité
- Définir les modalités de fonctionnement du CSI

12. 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.

13.CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standards du promoteur.
Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets seront faits conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

13.1 Procédures de monitoring

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 : pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.
Quelques centres, susceptibles d'inclure en priorité, seront ouverts avant le début des inclusions. Les autres centres pourront être ouverts au fur et à mesure de la recherche, après la première inclusion dans le centre.

- Lors des visites suivantes (au minimum, une visite de monitoring après la visite M12 et après la visite 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 la visite M24) : récupération des cahiers d'observation, documents de la recherche biomédicale, archivage.

13.2 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 numéro de code à 9 digits, comprenant la première lettre du nom et la première lettre du prénom de la personne qui se prête à la recherche 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.. L'accès au formulaire de saisie sur Internet par les médecins investigateurs sera restreint par un code d'accès (identifiant et 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)/CIC Cochin-Necker et le coordonnateur et le responsable scientifique de l'étude à Cochin, dans le service de Médecine de l'hôpital Cochin.

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES

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.

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 vitæ personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

14.1 Demande d'autorisation auprès de l'ANSM

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'ANSM. 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.

14.2 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.

14.3 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 œuvre, 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.

14.4 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 opéré 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 MR001 simplifiée.

14.5 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 nécessité 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 auront un délai de réflexion. Ils conservent la possibilité d'en sortir à tout moment sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, investigateur.

14.6 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit par les investigateurs-coordonnateurs principaux de l'étude, en collaboration avec le biostatisticien de 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.

15. 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'ANSM 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).

16. FINANCEMENT ET ASSURANCE

16.1 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.

16.2 Engagement de responsabilités

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 de responsabilités (document type DRCD – annexe V) daté et signé par l'investigateur principal de chaque centre participant sera remis au représentant du promoteur.

17. 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. L'URC/CIC Cochin – Necker et le DEC-AGEPS seront cités dans les remerciements.

18.ANNEXES

18.1 Annexe I : Références bibliographiques

1. Lightfoot RW, Jr., Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1088-93.

2. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1094-100.

3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1101-7.

4. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1122-8.

5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994 Feb;37(2):187-92.

6. Guillevin L, Pagnoux C, Guilpain P. [Classification of systemic vasculatides]. Presse Med. 2007 May;36(5 Pt 2):845-53.

7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999 Jan 14;340(2):115-26.

8. Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. J Thromb Thrombolysis. 2004 Apr;17(2):95-105.

9. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation. 1999 Jan 19;99(2):237-42.

10. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. Circulation. 2002 Apr 30;105(17):2019-23.

11. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. Hypertension. 2006 Sep;48(3):392-6.

12. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Gariepy J, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. Heart. 2007 Jan;93(1):96-9.

13. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? Circulation. 2000 Sep 26;102(13):1470-2.

14. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. Ann Rheum Dis. 2003 Feb;62(2):162-7.

15. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, McEniery CM, Mackenzie IS, Brown J, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. Circulation. 2004 Apr 13;109(14):1718-23.

16. Buckley CD, Rainger GE, Nash GB, Raza K. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2005 Jul;44(7):860-3.

17. Brogan PA, Shah V, Brachet C, Harnden A, Mant D, Klein N, et al. Endothelial and platelet microparticles in vasculitis of the young. Arthritis Rheum. 2004 Mar;50(3):927-36.

18. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2000 Feb 29;101(8):841-3.

19. Bjerkeli V, Halvorsen B, Damas JK, Nordoy I, Yndestad A, Aukrust P, et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis. 2004 Dec;63(12):1659-63.

20. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. J Hypertens. 2002 Feb;20(2):159-69.

21. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67.

22. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? Hypertension. 2011 Mar;57(3):363-9.

23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.

24. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA. 2007 Mar 28;297(12):1344-53.

25. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? J Hypertens. 2005 Nov;23(11):1939-45.

26. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 16;39(2):257-65.

27. Craiem D, Chironi G, Gariepy J, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. New monitoring software for larger clinical application of brachial artery flow-mediated vasodilatation measurements. J Hypertens. 2007 Jan;25(1):133-40.

28. Chironi G, Craiem D, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. Impact of shear stimulus, risk factor burden and early atherosclerosis on the time-course of brachial artery flow-mediated vasodilation. J Hypertens. 2008 Mar;26(3):508-15.

29. Chironi GN, Simon A, Boulanger CM, Dignat-George F, Hugel B, Megnien JL, et al. Circulating microparticles may influence early carotid artery remodeling. J Hypertens. 2010 Apr;28(4):789-96.

30. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM. 1994 Nov;87(11):671-8.

31. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2008 Dec 25;359(26):2790-803.

32. Alaupovic P, Hodis HN, Knight-Gibson C, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Corder CN, Kramsch DM, Blankenhorn DH. Effets of lovastatin on ApoA- and ApoB-containing lipoproteins. Families in a subpopulation of patients participating in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Arterioscler Thromb 1994:14;1906-13.

33. Byington RP, Furberg CD, Crouse JR III, Espeland MA, Bond MG. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC II). Am J Cardiol 1995;76(suppl):54C-59C.

34. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009) U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute

18.2 Annexe II - Critères de classification

Tableau 1	Granulomatose de Wegener. Critères de l'American College of Rheumatology (1990)

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

1 Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
2 Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
3 Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
4 Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

Tableau 2	Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993

Vascularites des vaisseaux de gros calibre

• Artérite à cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. *Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.*
• Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. *Survient habituellement chez des patients agésde moins de de 50 ans.*

Vascularites des vaisseaux de moyen calibre

• Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
• Maladie de Kawasaki	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à une syndrome lympho-cutanéo-muqueux. *Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.*

Vascularites des vaisseaux de petit calibre

• Granulomatose de Wegener**	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). *Glomérulonéphrite nécrosante fréquente*
• Syndrome de Churg et Strauss**	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
• Polyangéite microscopique**	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Peut atteinte les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.*
• Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein	Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.*
• Cryoglobulinémie mixte essentielle	Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. *La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.*
• Vascularites cutanées leucocytoclasiques	Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intra-parenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petit vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas atteindre de vaisseaux plus petit que les artères. En italique les éléments fréquents mais non essentiels.

** association fréquente aux ANCA.

18.3 Annexe III – BVAS 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	|__| **(maximum 3)**
Myalgies	|__| 1
Arthralgies ou arthrites	|__| 1
Fièvre ? 38°C	|__| 2
Amaigrissement ? 2 kg	|__| 2
2. Signes cutanés	|__| **(maximum 6)**
Nécrose	|__| 2
Purpura	|__| 2
Ulcération(s)	|__| 4
Gangrène	|__| 6
Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite	|__| 2
3. Atteintes muqueuses et oculaires	|__| **(maximum 6)**
Ulcération buccale / granulome	|__| 2
Ulcération génitale	|__| 1
Inflammation lacrymale ou salivaire	|__| 4
Exophtalmie	|__| 4
Episclérite	|__| 2
1Conjonctivite / blépharite / kératite	|__| 1
Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble	|__| 3
Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité	|__| 6
Uvéite	|__| 6
Vascularite rétinienne	|__| 6
Thrombose / hémorragie / exsudats rétiniens	
4. Signes ORL	|__| **(maximum 6)**
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal	|__| 6
Sinusite	|__| 2
Sténose sous-glottique	|__| 6
Baisse d'audition de transmission (conduction)	|__| 3
Baisse d'audition de perception (sensorielle)	|__| 6
5. Signes pulmonaires	|__| **(maximum 6)**
Wheezing / sibilants	|__| 2
Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	|__| 3
Epanchement pleural	|__| 4
Infiltrat pulmonaire radiologique	|__| 4
Sténose endobronchique	|__| 4
Hémorragie intra-alvéolaire	|__| 6
Détresse respiratoire	|__| 6

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

10. Autre atteinte spécifique |__|

Préciser :……
……
……
……..

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

18.5 Annexe IV - Recommandations de l'Afssaps pour l'initiation des statines

Les **recommandations françaises** de l'Afssaps parues en 2000 et revues en 2005 portant sur l'**indication d'une intervention médicamenteuse au cours des hyperlipidémies,** proposent de classer les patients selon le nombre de facteurs de risque. Les facteurs de risque cardio-vasculaires à prendre en compte en dehors du taux de LDL-cholestérol sont :

- Age: homme ≥ 50 ans, femme ≥ 60 ans
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite < 55 ans chez père ou parent du 1er degré de sexe masculin, < 65 ans chez mère ou parent du 1er degré de sexe féminin
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle permanente
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l
- Diabète de type 2

Un HDL-cholestérol supérieur à 0,60 g/l est considéré comme un facteur protecteur, et sa présence nécessite de "soustraire" alors un risque au score de niveau de risque.
Les seuils d'intervention thérapeutique dépendent du nombre de facteurs de risque et des valeurs du LDL-cholestérol, et sont résumés dans le tableau suivant.

Catégories de risque	Intervention médicamenteuse LDL-cholestérol (g/l)
Prévention primaire :	
Sujets sans autre facteur de risque	> 2,2*
Sujets ayant un autre facteur de risque	> 1,9*
Sujets ayant deux autres facteurs de risque	> 1,6*
Sujets ayant > 2 autres facteurs de risque	> 1,3*
Patient à haut risque cardio-vasculaire :	
Antécédent de maladie cardio-vasculaire avérée	> 1
Diabète de type 2 à haut risque	> 1
Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans ≥ 20%	> 1

** Malgré une prise en charge diététique optimale.*

Tableau : **Bonnes pratiques cliniques recommandées en France en prévention primaire –mise à jour des recommandations depuis 2005**

	Prévention primaire	
	HTA	**Diabète**
Objectifs de LDL-c à atteindre	Chez l'hypertendu non diabétique : - < 1,6 g/l (4,1 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en de l'HTA ; - <1,3g/l (3,4 mmol/l), si le patient présente 2 autres FDR CV en plus de l'HTA. Chez l'hypertendu diabétique : - < 1,3g/l (3,4 mmol/l) ; - < 1g/l (2,6 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en plus de l'HTA et du diabète, et/ou une atteinte rénale et/ou une micro-albuminurie.	- <1,9g/l pour les patients sans autre FDR additionnel, dépourvus de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (grade B) - <1,6 g/l pour les patients avec un FDR additionnel (grade B) - < 1,3 g/l pour les patients avec au moins deuc FDR additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans (garde B) - < 1g/l pour les patients avec atteinte rénale (albuminurie <300 mg/j ou DFG <60 ml/min), ou diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux FDR additionnels (grade B)
Traitements médicamentaux recommandés	- Chez l'hypertendu non diabétique, une statine ayant montrè son efficacité sur le risque coronarien - Chez l'hypertendu diabétique, une statine est proposée lorsque les taux de LDL-c recommandés ne sont pas atteints après 3 mois de meures hygiéno-diététiques.	La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique Lorsque le traitment médicamenteux est justifié : statines en première intention.

HAS / service évaluation économique et santé publique- Service évaluation des médicaments / Juillet 2010

Tableau (suite) : **Bonnes pratiques cliniques recommandées en France en prévention secondaire –mise à jour des recommandations depuis 2005**

	Prévention seconcaire			
	HTA	**Diabète**	**Infarctus cérébral ou AIT**	**AOMI**
Objectifs de LDL-c à atteindre	< 1g/l pour tous les hypertendus	< 1g/l	< 1g/l	- Patients asymptomatiques (dtade I) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1g/l - Patients asymptomatiques (stade II) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1g/l - Stade III et IV : la prise en compte des FDR CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes - Les patients avec AOMI symptomatique sont considérés à haut risque CV
Traitements médicamentaux recommandés	Statine	- Statine en 1ère intention - Patients coronariens ou à risque CV majeur, intolérants aux statines ou avec une hypertriglycéridémie exclusive (LDL-c <1g/l et TG >2g/l) et un HDL-c < 0,40 g/l ou une hypertriglycéridémie importante (TG> 4 g/l) = gemfibrozil possible (Accord professionnel)	- Infarctus cérébral ou AIT non cardio-embolique : statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires. - Patients diabétiques ou coronariens : statines quel que soit le taux de LDL-c - Infarctus cérébral ou AIT associé à une maladie athéromateuse et LDL-c < 1g/l : statines envisageables - Infarctus cérébraux ou AIT cardio-embolique, le bénéfice des statines n'a pas été étudié	- Stade I : statines (accord professionnel) - Stade II : statines (grade A) - Stade III et IV : sauvetage du membre + prise en charge thérapeutique identique aux autres patients (stade I et II)

HAS / service évaluation économique et santé publique- Service évaluation des médicaments / Juillet 2010.

18.5 Annexe V - Résumé des caractéristiques du produit – Crestor®20 mg

ANSM - Mis à jour du 12 août 2016
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67273757&typedoc=R&ref=R0284008.htm

.htm

18.6 Annexe VI - Formulaire de déclaration des évènements indésirables graves

Version n°3 du 24/04/2013

Direction de la Politique Médicale (DPM) Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS **Formulaire de notification d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) survenant au cours d'une Recherche Biomédicale portant sur un Médicament ou produit assimilé**	PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR __ - DRRC 20 __ - _ _ _ _

Dès la prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur, ce formulaire doit être dûment complété (2 pages), signé et retourné sans délai au pôle Vigilance du DRCD-Siège par télécopie au +33 (0)1 44 84 17 99

Notification initiale ☐ Suivi d'EIG ☐ N° du suivi |__|__|

1. Identification de la recherche

Acronyme (à compléter) :

Code de la Recherche (à compléter) : P

Autre référence (à compléter) :

Titre complet de la Recherche Biomédicale (à compléter) :

Date de notification : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| (jj / mm / aaaa)

Date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| (jj / mm / aaaa)

Risque : ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D

Plan expérimental : ☐ Essai non comparatif
☐ Essai comparatif : ☐ Double aveugle ☐ Simple aveugle ☐ Ouvert ☐ Randomisé ☐ Non randomisé

2. Centre Investigateur

Nom de l'établissement : .....
Ville et code postal : .....
Service : .....

Investigateur (nom/prénom) : .....
Tél : ..... Fax : .....

3. Identification et antécédents de la personne se prêtant à la recherche

Référence de la personne : |__|__|__| - |__|__|__|__|__|__| - |__| - |__|
(n° centre - n° ordre de sélection - Initiale nom - Initiale prénom)

Sexe : ☐ M ☐ F

Poids : |__|__|__| kg
Taille : |__|__|__| cm

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| (jj / mm / aaaa)
Age : |__|__|__| ans

Date de signature du consentement : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| (jj / mm / aaaa)

Date de randomisation : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| (jj / mm / aaaa)

Antécédents médicaux-chirurgicaux/familiaux pertinents pour l'évaluation du cas (joindre un CRH anonymisé le cas échéant) :
.....
.....
.....
.....
.....
.....

☐ Bras (à compléter) ☐ Bras (à compléter) ☐ Bras (à compléter)
N° randomisation (si nécessaire) : N° traitement (si nécessaire) :

4. Médicament(s) expérimental(aux) (ME) ou produit(s) assimilé(s) [préciser le(s)quel(s)] avant la survenue de l'EIG *(barrer l'encadré si traitement non débuté)* :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie[1]	Posologie / jour	Date de début (jj/mm/aaaa)	En cours[2]	Date de fin (jj/mm/aaaa)
.....	....	.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	....	.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	....	.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	....	.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

5. Procédures et actes ajoutés par la recherche *(ex. : biopsies, IRM ... Barrer l'encadré si procédures et actes non réalisés)* :

	Date de réalisation (jj/mm/aaaa)	Chronologie : Avant la survenue de l'EIG	Chronologie : Après la survenue de l'EIG
.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	☐
.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	☐
.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	☐
.....	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|	☐	☐

6. Médicament(s) concomitant(s) au moment de l'EIG, à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable *(compléter le tableau ci-après et si nécessaire l'annexe relative aux médicaments concomitants)* ➔ Annexe jointe au présent formulaire : ☐ oui ☐ non *(ou barrer l'encadré si non applicable)* :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale y compris forme pharmaceutique et dosage	Indication	Voie[1]	Posologie / jour	Date de début (jj/mm/aaaa)	En cours[2]	Date de fin (jj/mm/aaaa)
.....	.....	.....	.....	|_|_| |_|_| |_|_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	.....	.....	.....	|_|_| |_|_| |_|_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	.....	.....	.....	|_|_| |_|_| |_|_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
.....	.....	.....	.....	|_|_| |_|_| |_|_|_|_|	☐	|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG

Acronyme (à compléter) :

Référence de la personne se prêtant à la recherche : |__|__|__|- |__|__|__|__|__|__|- |__|- |__|
n°centre - n° ordre de sélection - initiale nom - initiale prénom

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR

__- DRRC 20__- ____

7. Evènement indésirable grave [EIG]

Diagnostic : ☐ Définitif ☐ Provisoire
.....
.....
.....

Organe(s) concerné(s) :
.....
.....
.....
.....

Symptôme(s) :
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Date de survenue des premiers symptômes : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
Préciser lesquels .....
.....
.....

Date d'apparition de l'EIG :
|_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
jj mm aaaa
Heure de survenue : |_|_| hh |_|_| min
☐ *donnée manquante*

Délai entre la date de la dernière administration du ME/produit assimilé ou la date de procédure/acte ajouté par la recherche et la date de survenue de l'EIG :
|_|_|/ |_|_| |_|_|
jj hh min

Critères de gravité :
☐ Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :
du |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
au |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_| ☐ *en cours*
☐ Décès
☐ Mise en jeu du pronostic vital
☐ Incapacité ou handicap important ou durable
☐ Anomalie ou malformation congénitale
☐ Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s), préciser :
.....
.....
.....

L'évènement a-t-il conduit à une interruption du/des ME/produit assimilé(s) à l'étude ?
☐ Non ☐ Oui Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
L'arrêt de traitement a été : ○ Provisoire ○ Définitif
Le cas échéant, date de reprise du traitement à l'étude : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
Récidive de l'EIG après ré-administration : ○ Non ○ Oui - Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
L'évènement a-t-il conduit à une levée d'insu ?
☐ Non ☐ Oui Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|

Degré de sévérité :
☐ Léger ☐ Modéré ☐ Sévère

Evolution de l'événement

☐ Décès
○ sans relation avec l'EIG
○ en relation avec l'EIG
Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
jj mm aaaa

☐ Sujet non encore rétabli, préciser : ○ Etat stable
○ Aggravation
○ Amélioration

☐ Guérison :
○ sans séquelles
○ avec séquelles, préciser lesquelles :
.....
.....
Date : |_|_| |_|_| |2_|0_|_|_|
jj mm aaaa
|_|_||_|_|
hh min

Des mesures symptomatiques ont été prises :
☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser :.....
.....
.....
.....

8. Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) :

☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser : .....
.....
.....
.....
.....

9. Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) :

☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser date, nature et résultats : [joindre les bilans anonymisés].....
.....
.....
.....
.....

10. Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave est (plusieurs cases possibles) :

Lié à la recherche biomédicale :
☐ Oui : ○ au(x) médicament(s)/produit(s) assimilé(s) de la recherche : Le(s)quel(s) ?
Lequel : ..... ☐ Relation certaine ☐ Relation plausible ☐ Relation douteuse
Lequel : ..... ☐ Relation certaine ☐ Relation plausible ☐ Relation douteuse
○ à la (aux) procédure(s)/acte(s) de la recherche biomédicale : La/le(s)quel(les) ?
La/lequel(le) : ..... ☐ Relation certaine ☐ Relation plausible ☐ Relation douteuse
La/lequel(le) : ..... ☐ Relation certaine ☐ Relation plausible ☐ Relation douteuse
☐ Non : ○ à la progression de la maladie faisant l'objet de la recherche : (à compléter)
○ à un (ou plusieurs) médicament(s) concomitant(s) administré(s), le(s)quel(s) : .....
○ à une maladie intercurrente, laquelle : .....
○ autre, préciser : .....

Notificateur	Investigateur	Tampon du service :
Nom et fonction :	Nom :	
Signature :	Signature :	

18.7 Annexe VII : Formulaire de suivi d'une grossesse apparue au cours d'une recherche biomédicale

Version 3.0 du 27/09/2016

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) *Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)*	ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS **Notification et suivi d'une grossesse apparue au cours d'une recherche biomédicale portant sur un Médicament ou produit assimilé**	PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR REFERENCE INTERNE : Référence GED : REC-DTYP-0185

Ce formulaire doit être dûment complété (2 pages), signé et retourné sans délai au secteur Vigilance du DRCD-Siège par télécopie au +33 (0)1 44 84 17 99

1. Identification de la recherche

Acronyme : **STATVAS**
Code P : **P120127**

Notification initiale ☐ Suivi de notification ☐ N° du suivi |__|__|

Date de notification : |__|__| |__|__| |2|0|__|__| (jj / mm / aaaa)

Date de prise de connaissance de la grossesse par l'investigateur : |__|__| |__|__| |2|0|__|__| (jj / mm / aaaa)

Titre complet de la Recherche Biomédicale : Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée

2. Identification du centre investigateur

Nom de l'établissement : .....
Ville et code postal : .....
Service : .....

Investigateur (nom/prénom) : .....
Tél : Fax :

3. Identification de la personne présentant une grossesse

Référence de la personne : |__|__|__| - |__|__|__|__|__|__| - |__| - |__| (n° centre – n° d'inclusion – initiale nom – initiale prénom)

Date de naissance : |__|__| |__|__|__|__|
Date d'inclusion : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|
Date de randomisation : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|

Numéro du (1er) traitement : __ __ __
Date des dernières règles : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|
Et/ou date début de grossesse : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|

Cas particulier d'une exposition paternelle : ☐ Oui ☐ Non

Référence de la personne : |__|__|__| - |__|__|__|__|__|__| - |__| - |__| (n° centre – n° ordre de sélection – initiale nom – initiale prénom)

Date de naissance : |__|__| |__|__|__|__|
Date d'inclusion : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|
Date de randomisation : |__|__| |__|__| |2|0|__|__|
Numéro du (1er) traitement : __ __ __

Expositions au cours de la grossesse :

Tabac :	☐ non	☐ oui (préciser nombre de paquets/année) :	☐ arrêt (préciser date) :	☐ poursuite
Alcool :	☐ non	☐ oui (préciser unités OH) :	☐ arrêt (préciser date) :	☐ poursuite
Drogue :	☐ non	☐ oui (préciser substance) :	☐ arrêt (préciser date) :	☐ poursuite

Autre (préciser) :

4. Antécédents maternels

Médicaux :

Chirurgicaux :

Obstétricaux : |__|__| geste |__|__| pare

Préciser si fausse couche, grossesse extra-utérine, interruption de grossesse (médicale ou volontaire), mort *in utero*, malformation congénitale, pathologie congénitale/néonatale non malformative, … (*nombre, date et nature/raison si applicable*).

5. Médicament(s) expérimental (aux) administré(s) ou non pendant la grossesse ou s'il s'agit une exposition paternelle

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Date de première administration Ou non administré	Date de dernière administration Ou en cours	Voie d'administration(1)	Posologie / 24h
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ Non administré	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ En cours		
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ Non administré	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ En cours		

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser)

6. Procédures et actes ajoutés par la recherche *(Barrez l'encadré si procédures et actes non réalisés)*	Date de réalisation *(jj/mm/aaaa)*	Chronologie	
		Avant la grossesse	Au cours de la grossesse
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__|		
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__|		

Ce document est la propriété du DRCD / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Suivant modèle REC-DTYP-0185 version 4du 08/10/2015

Acronyme : STATVAS

Référence de la personne : |__|__|__| - |__|__|__|__|__| - |__| - |__|
n° centre – n° d'inclusion – initiale nom – initiale prénom

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR
REFERENCE INTERNE :
REC-DTYP-0185

7. Médicament(s) concomitants administré(s) dans le cadre du soin
(Cf. annexe « Liste relative aux médicaments concomitants » complétée : ☐ Oui ☐ Non applicable)

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Date de première administration	Date de dernière administration Ou en cours	Voie d'administration(1)	Posologie / 24h
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__|	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ En cours		
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__|	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ En cours		
	|__|__| |__|__| |2|0|__|__|	|__|__| |__|__| |2|0|__|__| ☐ En cours		

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=Intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser)

8. Suivi de la grossesse

☐ Echographiques. Date(s) et résultats à préciser *(joindre les CR anonymisés)* :

☐ Autres examens. Date(s) et résultats à préciser *(joindre les CR anonymisés)* :

9. Grossesse en cours ou issue de la grossesse ☐ (faxer un nouveau formulaire complété à l'issue de la grossesse pour le suivi de la notification initiale) ☐ (compléter ci-dessous)

Date : |__|__| |__|__| |2|0|__|__| Terme : |__|__| SA |__|__| J

☐ Fausse couche
→ Examen anatomo-pathologique disponible : ☐ Non ☐ Oui, précisez le résultat :

☐ Grossesse extra-utérine
→ Examen anatomo-pathologique disponible : ☐ Non ☐ Oui, précisez le résultat :

☐ Interruption de grossesse → Raison :
→ Examen anatomo-pathologique disponible : ☐ Non ☐ Oui, précisez le résultat :

☐ Accouchement : ☐ Spontané ☐ Provoqué ☐ Voie basse ☐ Césarienne

Naissance multiple : ☐ Non ☐ Oui, précisez le nombre :
Souffrance fœtale : ☐ Non ☐ Oui, précisez :
Mort-né : ☐ Non ☐ Oui, précisez :
Placenta normal : ☐ Oui ☐ Non, précisez :
Liquide amniotique : ☐ Clair ☐ Autre, précisez :
Anesthésie : ☐ Générale ☐ Péridurale ☐ Rachianesthésie ☐ Aucune

10. Nouveau-né (Si naissance multiple, compléter les parties 1, 2, 3, 9 et 10 d'un nouveau formulaire et le faxer)

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Poids : |__|__|__|__| grammes Taille : |__|__|__| cm Périmètre crânien : |__|__|__| cm

APGAR : 1 minute : _____ 5 minutes : _____ 10 minutes : _____

Malformation(s) congénitale(s) : ☐ Non ☐ Oui, précisez :

Pathologie(s) congénitale(s)/néonatale(s) non malformative(s) : ☐ Non ☐ Oui, précisez :

Le nouveau-né a-t-il bénéficié d'un suivi particulier à la naissance : ☐ Non ☐ Oui, précisez : ☐ Non applicable

Notificateur	**Investigateur**	Tampon du service :
Nom et fonction : Signature :	Nom : Signature :	

Ce document est la propriété du DRCD / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Suivant modèle REC-DTYP-0185 version 4du 08/10/2015

18.8 Annexe VIII : Algorithme diagnostique des vascularites associées aux ANCA défini par l'Agence Européenne de Médecine (Watts et al)

EXTENDED REPORT

Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies

Richard Watts, Suzanne Lane, Thomas Hanslik, Thomas Hauser, Bernhard Hellmich, Wenche Koldingsnes, Alfred Mahr, Mårten Segelmark, Jan W Cohen-Tervaert, David Scott

Ann Rheum Dis 2007;**66**:222–227. doi: 10.1136/ard.2006.054593

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr R Watts, Department of Rheumatology, Ipswich Hospital NHS Trust, Heath Road, Ipswich IP4 5PD, UK; richard.watts@ipswichhospital.nhs.uk

Accepted 22 July 2006
Published Online First 10 August 2006

Background: The classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) and polyarteritis nodosa (PAN) for epidemiology studies is confusing. The existing schemes such as American College of Rheumatology (ACR) criteria, Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) definitions and Lanham criteria produce overlapping and conflicting classifications, making it difficult to compare incidence figures.
Aim: To develop a consensus method of using these criteria and definitions for epidemiological studies to permit comparison without confounding by classification.
Methods: A stepwise algorithm was developed by consensus between a group of doctors interested in the epidemiology of vasculitis. The aim was to categorise patients with Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis (MPA), Churg–Strauss syndrome (CSS) and PAN into single clinically relevant categories. The ACR and Lanham criteria for CSS, and ACR criteria for Wegener's granulomatosis were applied first, as these were considered to be the most specific. Surrogate markers for Wegener's granulomatosis were included to distinguish Wegener's granulomatosis from MPA. MPA was classified using the CHCC definition and surrogate markers for renal vasculitis. Finally, PAN was classified using the CHCC definition. The algorithm was validated by application to 20 cases from each centre and 99 from a single centre, followed by a paper case exercise.
Results: A four-step algorithm was devised. It successfully categorises patients into a single classification. There was good correlation between observers in the paper case exercise (91.5%; unweighted $\kappa = 0.886$).
Conclusion: The algorithm achieves its aim of reliably classifying patients into a single category. The use of the algorithm in epidemiology studies should permit comparison between geographical areas.

Epidemiological studies suggest that the occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV; Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis (MPA), Churg Strauss syndrome (CSS) and polyarteritis nodosa (PAN) may vary between regions. Wegener's granulomatosis may be more common in the north of Europe, whereas MPA is more common in the south[1]; PAN is now very rare.[2] Such variation in the prevalence of disease may reflect the underlying environmental or genetic factors. However, the classification of AAV has been an area of controversy for the past 15 years; it is recognised that the methods used in the classification of AAV may differ between centres and the results of epidemiology studies must be interpreted with this in mind.

In 1990, the ACR published classification criteria for vasculitis.[3] These criteria did not include MPA or ANCA. The ACR criteria for Wegener's granulomatosis and CSS have a specificity of 92.0% and 99.7%, respectively, with a sensitivity of 88.2% and 85.0%.[4 5] The criteria for PAN perform less well, with a specificity of 86.6% and a sensitivity of 82.2%.[6] In 1994, the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) produced definitions for vasculitis.[7] They included MPA, but were not intended as classification criteria. They recognised that histological data would not be available for all patients, especially when the clinical condition of the patient might preclude obtaining appropriate biopsy samples or when the sample might not be representative and might miss salient histological features. The concept of surrogate markers of vasculitis was therefore introduced, but a list of markers was not provided. In addition, the importance of ANCA in diagnosis was recognised. However, neither surrogate markers nor ANCA were included in the definitions. Although the ACR criteria and CHCC definitions are widely used, there is no agreement as to how they should be applied.

There have been two major attempts at adapting the CHCC definitions for classification. Hagen *et al*[8] used the CHCC definitions in a study assessing the standardisation of ANCA assays. The same methods have been used in the EUVAS clinical trials.[9] The authors accepted that histological data were not available for all patients and used surrogate markers for vasculitis. There was no attempt to validate this scheme, and use of ANCA was specifically excluded.

Sorensen *et al*[10] evaluated the use of the CHCC definitions with surrogate markers as diagnostic classification criteria in AAV. They found the definitions supplemented with surrogate markers to be unhelpful in diagnosis, and proposed new diagnostic criteria for the diagnosis of Wegener's granulomatosis and MPA. Application of the Sorensen diagnostic criteria to a cohort of patients with AAV collected via a prospective vasculitis register also suggested that the criteria for MPA were not helpful for classification purposes; 50 of 55 patients who fulfilled the ACR classification for Wegener's granulomatosis also could be classified as MPA.[11]

Abbreviations: AAV, ANCA-associated vasculitis; ACR, American College of Rheumatology; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; CHCC, Chapel Hill Consensus Conference; cPAN, classic polyarteritis nodosa; CSS, Churg–Strauss syndrome; HSP, Henoch Schonlein purpura; IIF, indirect immunofluorescence; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; PAN, polyarteritis nodosa

The absence of MPA from the ACR criteria has led to attempts to use both these criteria and the CHCC definitions in parallel. Unfortunately, this results in an unacceptable degree of overlap between MPA and PAN. The Norfolk group applied the ACR criteria and CHCC definitions in parallel to a prospective cohort of 99 patients from a well defined population. They also applied a clinical classification published by Lanham in 1984 for CSS as in their experience some patients with a clinical diagnosis of CSS cannot be classified by either CHCC or ACR criteria.[12 13] Application of the ACR criteria alone resulted in significant overlap between diagnoses (fig 1A). Applying the CHCC definitions without surrogate markers or ANCA resulted in no overlapping diagnoses, but 37 patients could not be classified (fig 1B).[14]

In fields such as epidemiology, accurate and comparable classification is crucial to the interpretation of results from different groups.

To discuss these issues, a group of doctors interested in the epidemiology of vasculitis met at the European Medicines Agency in September 2004 and January 2006. The aim of these meetings was to develop a consensus on the application of the CHCC definitions and the ACR criteria for AAV and PAN, which could be used to facilitate the comparison of epidemiological data. The underlying principles were that each patient should be classified only into a single category and that there should be a minimum number of unclassified patients. The group did not set out to develop new criteria, but to agree on a common method for using the existing, albeit imperfect, tools, incorporating, where necessary, surrogate markers and ANCA. The final outcome was an algorithm that could be readily applied to all patients with a diagnosis of AAV and PAN.

METHODS

Purpose of algorithm

It was agreed initially that the algorithm was to be used for patients with a clinical diagnosis of AAV and PAN, for the purpose of classification in epidemiological studies. PAN was included in the algorithm because patients classified as PAN by ACR may have MPA by the CHCC.

Development of algorithm

The group considered the ACR criteria for CSS, Wegener's granulomatosis and PAN together with the CHCC definitions of CSS, Wegener's granulomatosis, MPA and classic polyarteritis nodosa (cPAN). In addition, the Lanham criteria for CSS[13] were considered because it has been shown that some patients with CSS fulfil only these criteria.[12]

By consensus it was agreed to apply the classification criteria for individual diagnoses in a stepwise manner. It was agreed to give priority to the ACR criteria for CSS and Wegener's granulomatosis and apply these first because they have been validated, and were specifically designed as classification criteria.[3 4] In addition, the CHCC considered MPA to be a diagnosis of exclusion after CSS and Wegener's granulomatosis.

The ACR criteria for CSS have the highest specificity and were applied first (fig 2, step 1). A few patients with CSS may only be classified using the Lanham criteria and therefore this was included in the first stage.[12] It was recognised that some patients clinically diagnosed with other vasculitis might be classified as having CSS, but the number of patients affected was thought to be very small and the effect would be the same in each centre applying the algorithm.

The second stage was to classify Wegener's granulomatosis (fig 2, steps 2a–d). The ACR criteria were applied first as they have been validated with high specificity and sensitivity.[3] Then the CHCC definitions were applied using only the strict histological definitions, not surrogate markers or ANCA. For a classification of CHCC Wegener's granulomatosis, there had to be evidence of granulomatous change on biopsy. Small vessel vasculitis alone would be classified as CHCC MPA. The next stage was to distinguish between Wegener's granulomatosis and MPA. Surrogate markers for Wegener's granulomatosis were defined. A patient was to be classified as having Wegener's granulomatosis if there were surrogate markers for Wegener's granulomatosis and histological evidence compatible with MPA. If histological evidence was not available but surrogate markers were present and ANCA (either c/pANCA or proteinase 3/myeloperoxidase (MPO) ANCA) was detected, then the patient was classified as having Wegener's granulomatosis.

The third and fourth stages were to distinguish between MPA and classic PAN using the CHCC definitions for MPA and cPAN and surrogate markers for renal vasculitis and ANCA (fig 2, steps 3 and 4). The presence of histologically proved small vessel vasculitis or glomerulonephritis differentiates MPA from cPAN. ANCA was considered to be a feature of MPA and not cPAN.[13] The ACR criteria for PAN were not included in the algorithm because they have relatively poor specificity[6] and

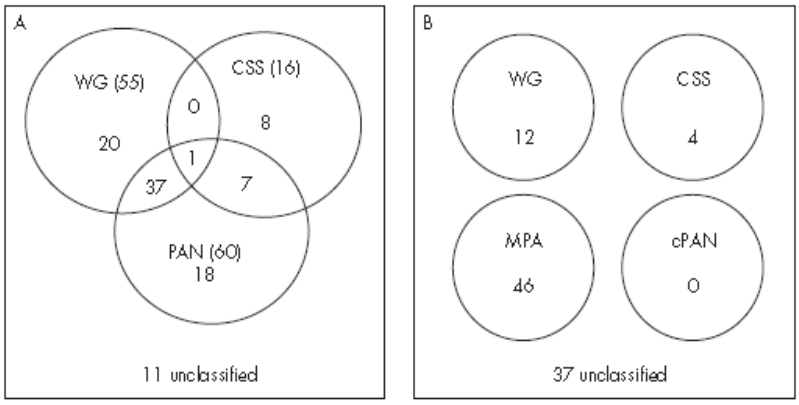


Figure 1 Results of the application of (A) the American College of Rheumatology (1990) criteria and (B) the Chapel Hill Consensus Conference definitions for Wegener's granulomatosis (WG), Churg–Strauss syndrome (CSS), microscopic polyangiitis (MPA) and polyarteritis nodosa (PAN) to a cohort of 99 patients. Data from Lane *et al*.[14]

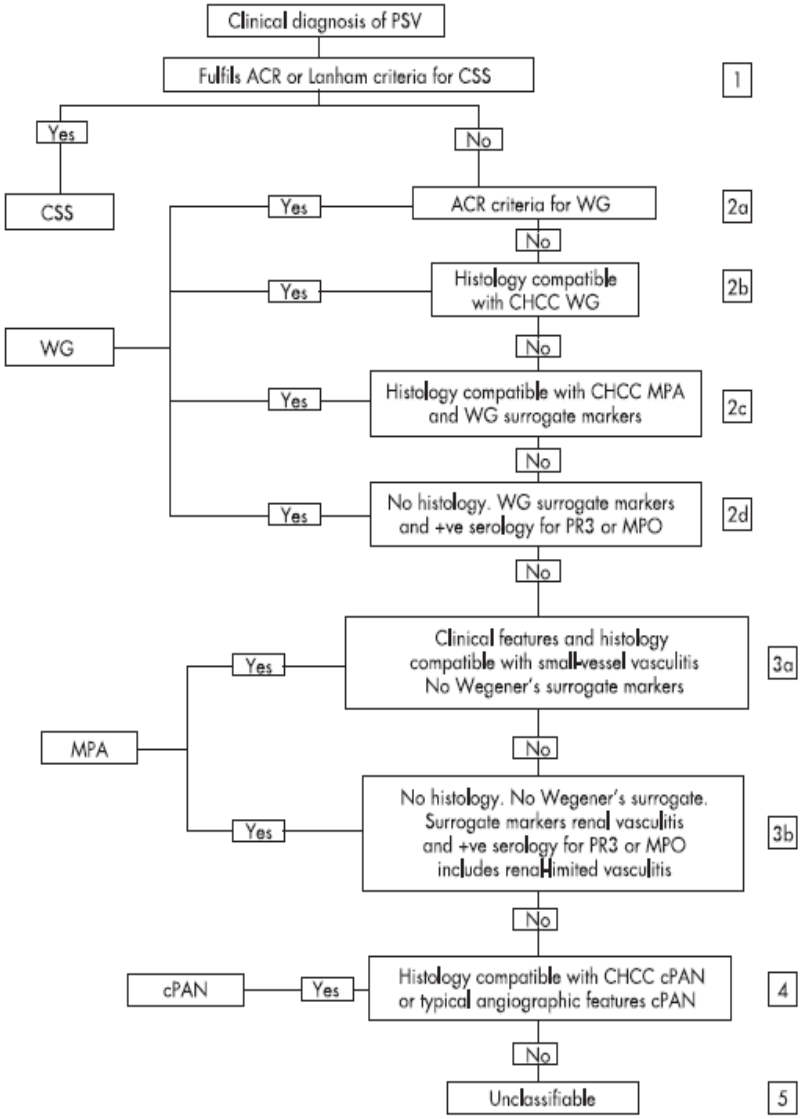


Figure 2 Classification algorithm. ACR, American College of Rheumatology; CHCC, Chapel Hill Consensus Conference; cPAN, classic polyarteritis nodosa; CSS, Churg–Strauss syndrome; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3; polyarteritis nodosa; WG, Wegener's granulomatosis.

many patients classified as ACR PAN also fulfil other classification criteria (fig 1).

Patient definition

Before entering the algorithm, a patient must fulfil the entry criteria for a clinical diagnosis of AAV or PAN (box 1). The key feature is that the patient must have a clinical condition compatible with AAV or PAN and that no other condition is more likely. The algorithm is to be applied using clinical features that have "ever" been present during the course of the disease, not only at diagnosis. The patient should have been followed for at least 3 months where possible. Patients who do not survive for 3 months or are lost to follow up should be included, provided they are considered to have a clinical diagnosis of AAV or PAN. The following provisos were made for the application of the classification scheme: (1) ACR criteria must be applied strictly that is, peripheral blood eosinophilia must be >10% (or $>1.5\times10^9$/l) for CSS and fixed infiltrates must be present on chest *x* ray for >1 month for Wegener's granulomatosis[3]; (2) CHCC definitions refer to the histological definitions only and should not include the use of ANCA or surrogate markers[7]; (3) surrogate markers for Wegener's granulomatosis (granulomatous disease) refer to symptoms suggestive of granulomatous disease affecting the upper and lower respiratory tract (in all cases other causes must be excluded; box 2).

Validation

The proposed algorithm (fig 2) was subjected to a three stage validation process:

(1) The algorithm was initially tested on 99 patients with AAV/PAN from a single centre (Norwich, UK). The patients were part of a cohort of AAV/PAN from a well defined population and have been described elsewhere.[14]

(2) Face validity was tested by each member of the group (except Norwich) using 20 of their own cases with a known clinical diagnosis of AAV/PAN.

After stages (1) and (2), minor modifications to the algorithm were made, including adding the Lanham criteria at step 1.

(3) The algorithm was then tested using paper cases. A panel of 80 paper cases was developed. These were adapted and modified from a collection of paper cases originally written for evaluation of the BVAS scoring system for systemic vasculitis.

Box 1 Entry criteria and definitions

A clinical diagnosis of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) or polyarteritis nodosa (PAN) must first be made and where possible the patient followed for a minimum of 3 months. The patient must be aged ≥16 years at the time of diagnosis. The following three criteria must be fulfilled before classification:

(A) Symptoms and signs characteristic or compatible (If point 1 under B is negative, symptoms/signs must be characteristic of primary vasculitis; if it is positive, symptoms/signs must be compatible but not necessarily characteristic) with a diagnosis of AAV or PAN

(B) At least one of the following:

- Histological proof of vasculitis (including necrotising glomerulonephritis) and/or granuloma formation (granuloma are defined according to the American College of Rheumatology (ACR, 1990) criteria for Wegener's granulomatosis—as histological changes showing granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole)[3])
- Positive serology for ANCA (proteinase 3-ANCA or myeloperoxidase-ANCA; indirect immunofluorescence result alone is acceptable only if ELISA is unavailable in a centre or the diagnosis was made before 1995)
- Specific investigations strongly suggestive of vasculitis and/or granuloma (neurophysiology must show mononeuritis multiplex) (from angiography; either magnetic resonance angiography or coeliac axis angiography in PAN), thoracic or neck magnetic resonance imaging/computed tomography imaging (showing retro-orbital or tracheal disease; neurophysiology) (the presence of IgA in a renal or skin biopsy is suggestive of Henoch Schonlein purpura (HSP). Detection of antiglomerular basement membrane (GBM) antibodies is suggestive of Goodpasture's syndrome. However, we recognise that both IgA deposits and anti-GBM antibodies may occur concurrently with ANCA-positive vasculitis. The exclusion of cases of HSP/Goodpasture's is left to the individual clinician)
- Eosinophilia (>10% or $>1.5\times10^9$/l)

(C) No other diagnosis to account for symptoms/signs. The following are specifically excluded

- Malignancy
- Infection (including hepatitis B and C, HIV, tuberculosis, subacute bacterial endocarditis)
- Drugs (including hydralazine, propylthiouracil, cocaine and allopurinol)
- Secondary vasculitis—rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, connective tissue disease
- Behcet's disease, Takayasu's arteritis, giant cell arteritis, Kawasaki's disease, essential mixed cryoglobulinaemia, Henoch Schönlein purpura, anti-GBM disease
- Vasculitis mimics—for example, cholesterol embolism, calciphylaxis, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, atrial myxoma
- Sarcoidosis and other non-vasculitic granulomatous disease

Box 2 Surrogate markers for vasculitis

Surrogate markers for Wegener's granulomatosis (granulomatous disease) refer to symptoms suggestive of granulomatous disease affecting the upper and lower respiratory tract (in all cases other causes must be excluded):

- Lower airways
  - x ray evidence of fixed pulmonary infiltrates, nodules or cavitations present for >1 month
  - bronchial stenosis
- Upper airways
  - bloody nasal discharge and crusting for >1 month, or nasal ulceration
  - chronic sinusitis, otitis media or mastoiditis for >3 months
  - retro-orbital mass or inflammation (pseudotumour)
  - subglottic stenosis
  - saddle nose deformity/destructive sinonasal disease

Only one surrogate marker is necessary to support a diagnosis of Wegener's granulomatosis.

Surrogate markers for renal vasculitis (glomerulonephritis) are either

- haematuria associated with red cell casts or >10% dysmorphic erythrocytes
- or 2+ haematuria and 2+ proteinuria on urinalysis

The distribution of disease subtypes in the 80 cases represents the relative frequency with which they occur in many communities: Wegener's granulomatosis > MPA > CSS > PAN. Within the panel, there were some cases that did not fulfil the entry criteria and some that were unclassified using the algorithm. Each classifier was sent 20 cases randomly selected from the 80 cases; again the proportions reflected the disease frequency in the community. Each classifier was asked to classify each case as Wegener's granulomatosis, MPA, CSS, PAN or unclassified. The results from each classifier were then assessed against a standard classification that was agreed by consensus between RW and SL after circulation of the cases. Agreement was assessed by calculation of the percentage agreement and the unweighted κ coefficient.

A second meeting was held in January 2006 to agree on any modifications that might be required after the validation exercise.

Ethical committee approval for the study using the Norwich cohort of patients was obtained from the Norwich Local Research Ethics Committee.

RESULTS

By consensus, an algorithm was constructed using the principles outlined above. Figure 2 shows the final version of the algorithm. There are four exits from the algorithm (CSS, Wegener's granulomatosis, MPA, cPAN). There are however four possible routes to Wegener's granulomatosis and two to MPA.

The initial face validation and application to the cohort of 99 patients resulted in some minor modifications, mainly to the wording. No changes were made to the sequence of the steps. After the first application, three patients with CSS were unclassified in line with previous experience.[12] The Lanham

criteria were therefore added to step 1. After this change, each patient was successfully classified to a single diagnosis (Wegener's granulomatosis 56, CSS 19, MPA 24, cPAN 0) and there were no unclassified patients. The algorithm was then used to classify 20 cases in each centre; there was good agreement between the classification produced by the algorithm and the clinical diagnosis. However, some minor changes were necessary. Step 2d was amended to recognise that the occasional patient with Wegener's granulomatosis is pANCA/MPO ANCA positive. Step 3a was modified to include "clinical features and histology compatible with CHCC MPA". Renal limited vasculitis was added to step 3b. Step 4 was changed to include angiographic features of PAN.

After these changes, the classifiers were sent a total of 238 paper cases. There were 12 classifiers, all experienced in the diagnosis and classification of patients with vasculitis (six rheumatologists, two nephrologists, two internists, one epidemiologist and one clinical immunologist). Two classifiers were inadvertently sent only 19 cases. Compared with the standard classification, agreement was obtained in 88 of 95 (92.3%) cases of Wegener's granulomatosis, 86 of 92 (93.4%) cases of MPA, 21 of 22 (95.4%) cases of CSS, 10 of 13 (76.9%) cases of PAN, 5 of 6 (83.3%) excluded cases and 8 of 8 (100%) unclassified cases. The overall percentage agreement between the participants and the standard was 91.5%. The unweighted κ statistic was 0.885 (95% confidence interval 0.836 to 0.935), suggesting very good agreement between the participating classifiers and the standard.

The paper case exercise disclosed several minor difficulties, including lack of clarity of the minimum urinary abnormality that is acceptable as a marker of renal involvement (degree of haematuria/proteinuria) and the number of surrogate markers necessary for Wegener's granulomatosis. These have been modified in the final version of the guide to the algorithm (box 1, box 2).

DISCUSSION

Using a consensus technique we have devised a practical method of classifying patients with AAV or PAN. The data presented here represent the first attempt to develop a validated, coherent approach to the use of the ACR criteria and the CHCC definitions in epidemiological studies. The approach adopted uses a sequence of steps to place any patients fulfilling the entry criteria into a single category. The proposed algorithm seems to be a consistent way of classifying patients with AAV into single categories with a minimum of unclassified patients. The high level of agreement between the classifiers and the standard diagnosis confirms the validity of our approach and suggests a high degree of interclassifier reliability.

The validation process produced some minor changes to several steps, but no major rearrangement of the sequence, suggesting that the approach using validated ACR criteria for CSS and Wegener's granulomatosis as the initial steps is both logical and correct. Progression down the algorithm results in greater reliance on histology, ANCA and surrogate markers, and less on validated criteria. The Lanham criteria for CSS were included because the past experience of the Norwich group and the validation using the 99 cases showed that a few cases of CSS are classifiable only using the Lanham criteria. We accept that these have never been formally validated for this purpose.

A 3 month period with disease was included to improve the certainty that a patient has vasculitis and not some alternative disease process mimicking vasculitis. Patients who do not survive for 3 months or are lost to follow up should be included, provided they fulfil the requirements given in box 1.

We have incorporated ANCA status, although it is not included in the CHCC definitions or ACR criteria. The importance of ANCA status was recognised by the CHCC; ANCA is used by many clinicians as a marker for Wegener's granulomatosis, CSS or MPA, especially in situations where a biopsy cannot be obtained. Therefore, its inclusion improves patient inclusion. Ideally, both indirect immunofluorescence (IIF) and ELISA results should be available.[16] A pANCA with negative proteinase 3 ANCA or MPO ANCA specificity by ELISA has a low specificity for vasculitis. Therefore, IIF positivity alone should be accepted as a marker of vasculitis only if an ELISA result is not available. For epidemiological studies over many years, complete data may not be available, but most units started using ELISA assays in and around 1995; hence we suggest that IIF with ELISA be accepted only for the period before 1995.

We did not set out to establish new criteria for AAV or PAN, but to use existing criteria or definitions. One potential criticism of this approach is that because there are no validated criteria for MPA we gave primacy to Wegener's granulomatosis and CSS, thereby possibly reducing the frequency of MPA. This was, however, the approach adopted by the CHCC. We have used surrogate markers and ANCA in the algorithm, although neither was included in the ACR criteria or in the CHCC definitions. The CHCC accepted the concept of surrogate markers but did not provide a list of markers. We have developed by consensus a list of markers for Wegener's granulomatosis, reflecting those features most typical of Wegener's granulomatosis not occurring in MPA. It should be emphasised that the algorithm was developed for the express purpose of enabling comparison of epidemiological data across different countries. Observed differences in incidence and prevalence could then be attributed to variation in genetic or environmental factors, without confounding by classification differences.

One possible limitation of the algorithm is that it recognises that some patients with a clinical diagnosis of Wegener's granulomatosis, particularly those with an eosinophilia, could be classified as CSS. Also, some cases of adult Henoch Schönlein purpura (HSP) may possibly be entered into the algorithm, although they should be excluded if HSP is the clinical diagnosis. It could be difficult to distinguish this diagnosis if histological results including immunofluorescence for IgA deposition are not available. Furthermore, an occasional patient presents with an overlap between IgA associated disease and ANCA positive vasculitis. If these patients have features of ANCA associated vasculitis, then they should be entered. A similar concern exists for the small group of patients who are positive for both ANCA and antiglomerular basement membrane antibodies. In some patients, there may be incomplete data, usually due to lack of histological data or ANCA. It is hoped that by the use of surrogate markers for Wegener's granulomatosis and renal disease, the number of unclassifiable patients can be minimised. Step 2d is potentially contentious as it permits use of surrogate markers for Wegener's granulomatosis with a positive ANCA but with no histological confirmation. It should be emphasised that the starting point for inclusion in the algorithm is a clinical diagnosis of vasculitis. This step is included to capture patients with Wegener's granulomatosis limited to the upper airways, in whom biopsy may not be available. Another criticism is that any classification system artificially divides patients into groups depending on clinical symptoms and signs. It is not proved that these divisions reflect underlying pathological processes or differing aetiology. Many authors have the impression that Wegener's granulomatosis, MPA and CSS form part of a spectrum of disease rather than entirely different diseases.[17]

In conclusion, we have developed by consensus a method of using both the ACR criteria and the CHCC definitions for epidemiological studies in AAV and PAN. Clear entry criteria are required before using the algorithm, to avoid inclusion of patients with other conditions. The algorithm incorporates surrogate markers for vasculitis and ANCA. The algorithm needs to be tested further in patients with less well defined disease, especially to assess whether patients with, for example, HSP might be classified.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr Raashid Luqmani (University of Oxford) for help with preparation of the paper cases, Dr Lee Shepstone (University of East Anglia) for statistical advice and Dr Susan Hagan and colleagues at the University of North Carolina for help with the validation and constructive criticism. We thank the European Medicines Agency (EMEA) for funding the consensus meetings.

Authors' affiliations

Richard Watts, School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK
Suzanne Lane, Department of Rheumatology, Ipswich Hospital NHS Trust, Ipswich, UK
Thomas Hanslik, AP-HP, Ambroise Paré Hospital, Department of Internal Medicine, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Yvelines, France
Thomas Hauser, Division of Clinical Immunology, University Hospital, Zurich, Switzerland
Bernhard Hellmich, University of Lubeck, Lubeck, Germany
Wenche Koldingsnes, Department of Rheumatology, University Hospital Northern Norway, Tromsø, Norway
Alfred Mahr, Department of Internal Medicine, Hôpital Cochin Paris, Paris, France
Mårten Segelmark, Department of Nephrology, University Hospital Lund, Lund, Sweden
Jan W Cohen-Tervaert, Department of Clinical and Experimental Immunology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands
David Scott, Department of Rheumatology, Norfolk and Norwich University Trust, Norwich, UK

Competing interests: None.

REFERENCES

1 **Watts RA**, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay M, *et al*. Annual incidence of primary systemic vasculitis in three regions of Europe [letter]. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:1156–7.
2 **Salgo D**, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients. *Rheumatology*, 2006;45, 1276–81.
3 **Fries JF**, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: summary. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1135–6.
4 **Leavitt RY**, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1101–7.
5 **Masi AT**, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome [allergic granulomatosis and angiitis]. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1094–100.
6 **Lightfoot RW**, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler DJ, Mc Shane DJ, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1088–94.
7 **Jennette JC**, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, *et al*. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:187–92.
8 **Hagen EC**, Daha MR, Herman J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, *et al*. The diagnostic value of standardised assays for ANCA in idiopathic systemic vasculitis: results of an international collaborative study. *Kidney Int* 1998;**53**:743–53.
9 **Jayne D**, Rasmussen N, Andrassy A, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Dadoniene J, *et al*. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;**349**:36–44.
10 **Sorensen SF**, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in 5-year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:478–82.
11 **Lane SE**, Watts RA, Barker THW, Scott DGI. Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2002;**41**:1138–41.
12 **Reid AJC**, Harrison BDW, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DGI. Churg Strauss Syndrome in a district hospital. *Q J Med* 1998;**91**:219–29.
13 **Lanham JG**, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis in asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg Strauss Syndrome. *Medicine* [Baltimore], 1984;**63**:65–81.
14 **Lane SE**, Watts RA, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med* 2005;**98**:97–112.
15 **Guillevin** L. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Ball GV, Bridges SL, eds. *Vasculitis*. Oxford: Oxford University Press, 2002:300–20.
16 **Savige J**, Dimech W, Fritzler M, Gaskin J, Hagen EC, Jennette JC, *et al*. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;**120**:312–18.
17 **Kallenberg CGM**. Churg Strauss syndrome: just one disease entity? *Arthritis Rheum* 2005;**52**:2589–93.

18.9 Annexe IX : Questionnaire SF-36 pour les patients

STATVAS Page 3 / 4	Code d'identification Patient __ __ __ / __ __ __ __ / __ __	Visite : __ __ Date : __ __/__ __ /__ __

Questionnaire de santé SF36

Version JUILLET 2009

Comment répondre :

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.

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

4. 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 souhaitées ?	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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

10. 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

3. 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

9. 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
g. 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)

STATVAS Page 1 / 4	Code d'identification Patient __ __ __ / __ __ __ __ / __ __	Visite : __ __ Date : __ __/__ __ /__ __

Questionnaire HAQ 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 bas de ce questionnaire.

• Pendant les huit derniers jours, avez-vous été capable de :
(Entourez la réponse choisie)

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE de 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 bon 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 :

|__| Siège de W-C surélevé

|__| Poignée ou barre de baignoire

|__| Siège de baignoire

|__| Ouvre pots (pour les pots déjà ouverts)

|__| Instrument à long manche pour attraper les objets

|__| 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 :

|__| Hygiène

|__| Saisir et ouvrir des objets

|__| Atteindre et attraper

|__| Courses et tâches ménagères

Annexe XI : Notice Patient

ANSM - Mis à jour du 12 août 2016

http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67273757&typedoc=R&ref=R0284008.htm