

Durée de l'étude

Durée totale de l'étude : 60 mois

Durée d'inclusion : 36 mois

Suivi par patient : 24 mois

Nombre de patients

81 sujets randomisés dans chaque groupe
soit 162 sujets au total

Inclusion

Les inclusions seront effectuées après contact avec :

Dr Benjamin Terrier ☎ 01.58.41.14.61 / 06.81.76.70.51
benjamin.terrier@aphp.fr

Les inclusions sont réalisées sur Cleanweb qui randomisera automatiquement les patients inclus dans l'étude via le lien :

<https://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal>

Visites (marge de ± 15 jours)

Visites tous les 3 mois pendant les 24 mois de l'étude : J0, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24.

Traitement de l'étude

- La prescription de la rosuvastatine/placebo se fera lors de la visite d'inclusion J0 jusqu'à la visite M21 inclus à une posologie de 20mg/j pendant 24 mois.
- 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.

Echographie

Évaluations échographiques standardisées de la mesure intima-média carotidienne et du nombre de sites athéromateux en aveugle quant au traitement attribué :

- Visite randomisation J0
- M6 et M12
- Visite de fin d'étude M24

L'échographie sera déterminante pour la randomisation ou non du patient inclus dans l'étude.

Biothèque

DNAtèque : inclusion = J0

En cas d'échec, possibilité de reprélever le patient

Sérothèque et plasmathèque : J0, M6, M12, M18 et M24

Actes à réaliser	S E L E C T I O N	J 0	M 3	M 6	M 9	M 1 2	M 1 5	M 1 8	M 2 1	M 2 4
Critères inclusion / non inclusion	✓									
Information et signature du consentement	✓									
Facteurs risque cardio-vasculaire	✓	✓								
Prescription rosuvastatine/placebo		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Traitement suffisant jusqu'à la prochaine visite : tirage de traitement sur e-CRF			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Notifier les traitements en cours		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Données cliniques et para-cliniques		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fiche d'évolution		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BVAS et VDI		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaires SF36 et HAQ		✓		✓		✓				✓
Mesure épaisseur intima-média carotidienne, nombre de sites athéromateux et fonction endothéliale (FMD) par échographie		✓		✓		✓				✓
Dosage cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol, triglycérides : réalisé en local	✓									
Sérologie HIV, Hépatite B et C : réalisé en local	✓									
Bilan biologique standard : NFS, CRP, ionogramme sanguin, TP/TCA, CPK, ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT, fibrinogène, bilirubine, BU, ECBU, protéinurie en g/l et/ou en g/24h, EPP (albumine, alpha-2 globulines, bêta-globulines et gammaglobulines totales), créatinine, clairance selon MDRD, glycémie à jeun		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ANCA en IF et en ELISA		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sérothèque et plasmathèque (pour dosage centralisé des marqueurs d'athérosclérose infra-clinique et dosages lipidiques)		✓		✓		✓		✓		✓
DNAtèque		✓								
Activité de la vascularite et survenue d'événements cardiovasculaires		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Événements indésirables non graves (EI) et graves (EIG)			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Protocole STATVAS

« Effet de la Rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives »



Promoteur :

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP)
représentée par le DRCD

Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75 010 Paris

Chef de Projet : Mme Mireille Toy-Miou

☎ 01 44 84 17 43 / Fax : 01 44 84 17 01

E-mail : mireille.toy-miou@aphp.fr

Investigateur coordonnateur : Dr Benjamin Terrier

Hôpital Cochin, AP-HP

Service de Médecine Interne

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France

☎ 01 58 41 14 61 / Fax : 01 58 41 14 50

E-mail : benjamin.terrier@aphp.fr

Responsable scientifique : Pr Loïc Guillevin

Hôpital Cochin

Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France

☎ 01 58 41 13 21

E-mail : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Suivi de l'étude et monitoring

URC/CIC Paris Descartes Necker Cochin

Hôpitaux Universitaires Paris Centre

Cochin, Broca, Hôtel-Dieu

Site Tarnier - 89, rue d'Assas

75 006 Paris

ARC: Charly Larrieu

☎ 01 58 41 11 89 / Fax: 01 58 41 11 83

charly.larrieu@aphp.fr

Chef de Projet : Séverine Aït el Ghaz-Poignant

☎ 01 58 41 12 11 / Fax : 01 58 41 11 83

severine.poignant@aphp.fr

Objectif principal

Evaluer 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

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal sera la 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.

Critères d'inclusion

1. Patient âgé de plus de 18 ans
2. Vascularites associées aux ANCA : granulomatose avec polyangéite (GPA) (Wegener), polyangéite microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (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, GEPA et formes rénales limitées. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude.
3. Les définitions de ces vascularites associées aux ANCA reposent sur la nomenclature de Chapel Hill et de l'American College of Rheumatology.
4. 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.
5. 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.

6. 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 inexplicables 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.
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 cardiovasculaire élevé à l'appréciation de l'échographiste avant la randomisation du patient :

- une sténose carotidienne jugée à 50% en diamètre
- une ectasie de l'aorte abdominale
- une EIM supérieure à 1,2 mm
- des lésions diffuses (atteinte des 3 sites : carotides + aorte+ fémorales des plaques bourgeonnantes, hypoéchogènes ou hétérogènes

Méthodologie

Etude 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.

Notification des EIGs

Tout évènement indésirable grave (EIG) attendu ou non devra être notifié **IMMEDIATEMENT** au promoteur.

Le formulaire d'EIG disponible dans l'e-CRF doit être complété, imprimé, puis daté, tamponné et signé avant d'être **faxé au promoteur au 01.44.84.17.99.**

⇒EIG graves attendus et soumis à une notification immédiate:

- Rhabdomyolyse avec CPK > 5x la normale
- Cytolyse hépatique avec transaminases > 3x la normale
- Allergie grave de type Syndrome de Stevens-Johnson
- Pour les EIG attendus liés au médicament expérimental, se référer au RCP du Crestor®