

MAINRITSAN 2

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA.

Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande ».
Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

Code P110146

EudraCT : 2012-001963-66

Promoteur

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par le DRCD
Département de la Recherche Clinique et du Développement
Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75 010 Paris

Chef de Projet : Yannick Vacher / Assistante : Karine Seymour
Tél : 01.44.84.17.30/42 Fax EIG : 01 44 84 17 99

Email : yannick.vacher@drc.aphp.fr/karine.seymour@drc.aphp.fr

Investigateur coordonnateur

Dr Pierre Charles

Service de Médecine Interne
Institut Mutualiste Montsouris
42, Boulevard Jourdan
75 014 Paris

Tel : 01 56 61 68 41 Tel (secrétariat) : 01 56 61 67 70

Email : pierre.charles@imm.fr

Responsable scientifique

Pr Loïc Guillevin

Pôle 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 60

Email : loic.guillevin@cch.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

Email : severine.poignant@cch.aphp.fr - Tél. : 01.58.41.12.11

ARC : Charly Larrieu

Email : charly.larrieu@cch.aphp.fr

Tél. : 01.58.41.11.89 / Fax : 01.58.41.11.83

Responsable des prélèvements de sérum, plasma et ADN

Pr Luc Mouthon

Co-directeur, Equipe « neutrophiles et vascularites »

Hôpital Cochin

INSERM U1016 - Institut Cochin

Pavillon Gustave Roussy

8, rue Méchain

75 014 Paris

Tél : 01 44 41 25 44 / Fax : 01 44 41 25 46 / Email : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Responsable des prélèvements de cellules

Responsable médical : **Pr Jamel CHELLY**

Groupe Hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul

CRB - Banque de Cellules

Service du Pr Marc DELPECH

123, Bd de Port Royal - 75014 PARIS

Tél : 01 58 41 16 18 / Fax : 01 58 41 15 95 / Email : jamel.chelly@inserm.fr

Sous-étude : analyse des lymphocytes B

Pr Christian Jorgensen

Directeur. Unité Inserm U 844

Hôpital Saint Eloi

80, rue Augustin Fliche - BP 74103

34091 Montpellier cedex 5 - France

Tel.: 04 99 63 60 00 / Fax : 04 99 63 60 20

Biostatisticien

Pr Philippe Ravaud – Dr Isabelle Boutron

Centre d'Epidémiologie Clinique, Hôtel Dieu

Centre Cochrane Français (EHESP, HAS, INSERM, AP-HP)

INSERM U 738

Université Paris Descartes

Coordination pharmaceutique

Annick Tibi / Florence Capelle

Département Essais Cliniques, AGEPS

7 rue du Fer à Moulin – 75005 Paris

Tel : 01 46 69 14 02 / Fax 01 46 69 14 09

Sommaire

PAGE DE SIGNATURE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE 6

PAR L'INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ET LE REPRESENTANT DU PROMOTEUR ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.6

RESUME 7

PREAMBULE 12

1. INTRODUCTION 12

1.1 REVUE DE LA LITTERATURE : TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA. 13

A / TRAITEMENT DE LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEÏTE 13

- CORTICOÏDES 14
- LE CYCLOPHOSPHAMIDE 14
- LES IMMUNOGLOBULINES 15
- LES ECHANGES PLASMATIQUES 15
- AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS. NOUVEAUX ET « ANCIENS » MEDICAMENTS. 16
- LES ANTI-CD20 16

B / TRAITEMENT DE LA POLYANGEÏTE MICROSCOPIQUE 20

C / COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS CHEZ LES SUJETS AGES 20

1.2 BENEFICES / RISQUES 21

- BENEFICES 21
- RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE 21

1.3 JUSTIFICATION DE L'ETUDE 23

1.4 POPULATION 23

1.5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 23

1.6 DECLARATIONS LEGALES ET ETHIQUES 23

2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE 23

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL 23

2.2. CRITERE D'EVALUATION PRIMAIRE 23

2.3. OBJECTIFS SECONDAIRES 24

2.4. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES 24

3. CONCEPTION DE L'ETUDE 24

3.1 METHODOLOGIE 24

3.2 CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE 25

3.3 SUIVI DES PATIENTS : VISITES ET EXAMENS 26

3.4 CONSTITUTION, CONSERVATION ET TRANSPORT DES SEROTHEQUES, PLASMATHEQUES, CELLULOHEQUES ET DNATHEQUES 28

3.5 SOUS-ETUDE : DOSAGE DES LYMPHOCYTES B	29
3.6 PROCEDURE D'INCLUSION ET DE RANDOMISATION DES PATIENTS	30
3.7 DONNEES RECUEILLIES	34
<u>4. SELECTION DE LA POPULATION</u>	<u>34</u>
4.1 NOMBRE DE PATIENTS	34
4.2 CRITERES D'INCLUSION	34
4.3 CRITERES DE NON-INCLUSION	35
<u>5. FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES D'ESSAI</u>	<u>37</u>
5.1 FIN D'ESSAI	37
5.2 ARRETS PREMATURES D'ESSAI	37
A) MOTIFS ET DESCRIPTION	37
B) PROCEDURES	37
C) CONSEQUENCE	39
5.3 ARRET PREMATURE DE LA RECHERCHE	39
<u>6. DEROULEMENT DE L'ETUDE</u>	<u>39</u>
TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA REMISSION	39
CRITERES DE REMISSION	40
6.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE :	40
LE MODE D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN SE FERA APRES RANDOMISATION.	40
6.2 TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS	42
TRAITEMENTS ADJUVANTS AUTORISES ET/OU EXIGES :	42
TRAITEMENTS NON AUTORISES	43
6.3 CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	44
6.4 CONDITIONS DE STOCKAGE DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	44
6.5 CONDITIONS DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	44
6.6 COMPTABILITE / OBSERVANCE/ DEVENIR DES PRODUITS	44
6.7 CARTE PATIENT	45
<u>7. EVALUATION DE L'EFFICACITE</u>	<u>45</u>
<u>8 EVALUATION DE LA SECURITE</u>	<u>47</u>
8.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	47
8.2 METHODES ET CALENDRIER	48
8.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	49
<u>9. ANALYSE STATISTIQUE</u>	<u>51</u>
9.1 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES ET METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES	51

9.2 NOMBRE DE PATIENTS / SUJETS NECESSAIRES	53
9.3 FAISABILITE	53
<u>10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE</u>	<u>54</u>
<u>11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE</u>	<u>54</u>
11.1 PROCEDURES DE MONITORING	54
11.2 TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION	55
<u>12. CONSIDERATIONS ETHIQUES</u>	<u>56</u>
12.1 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'ANSM	56
12.3 MODIFICATIONS	56
12.4 DECLARATION CNIL	57
12.5 NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	57
12.6 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	58
<u>13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</u>	<u>58</u>
<u>14. FINANCEMENT ET ASSURANCE</u>	<u>59</u>
14.1 ASSURANCE	59
14.2 ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES	59
<u>15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</u>	<u>59</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>61</u>
ANNEXE I : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXE II - CRITERES DE CLASSIFICATION	65
ANNEXE III – BVAS 2003	67
ANNEXE IV – TRAITEMENT D'INDUCTION : DECROISSANCE DES CORTICOÏDES SELON LE PROTOCOLE CORTAGE	68
ANNEXE V - GRILLE DE CLASSIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES POUR UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT	69
ANNEXE VI – FORMULAIRE DE DECLARATION DES EIGS	71
ANNEXE VII – REGLES DE REINJECTION DU RITUXIMAB DANS LE BRAS « REINJECTION SELON LES PARAMETRES BIOLOGIQUES »	73
ADDENDUM AU PROTOCOLE : LISTE DES CENTRES, EN DATE DU 14/11/2012	74

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

Recherche biomédicale N° P110146

Titre : MAINRITSAN 2

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab d'une stratégie d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande ».

Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

Version n°5.1 du 22/10/2013, amendement n°6

L'investigateur coordonnateur :

Dr. Pierre CHARLES

Médecine Interne

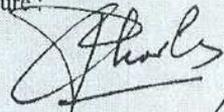
Institut Mutualiste Montsouris

42, Boulevard Jourdan

75 014 Paris

Date : 20 / 01 / 2014

Signature :



Le promoteur :

Assistance publique – hôpitaux de Paris

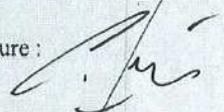
Délégation Interrégionale à la recherche clinique

Hôpital Saint Louis

75010 PARIS

Date : 11 FEV. 2014

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.

RESUME

Titre de l'étude et code	MAINRITSAN 2 : TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA. Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie classique d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande. Etude prospective, multicentrique, contrôlée. Code P110146
Investigateur coordinateur	Dr Pierre Charles Service de Médecine Interne Institut Mutualiste Montsouris 42, Boulevard Jourdan 75014 Paris Tel : 01 56 61 68 41 Tel (secrétariat) : 01 56 61 67 70 Email : pierre.charles@imm.fr
Responsable scientifique	Pr Loïc Guillevin Pôle 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 13 21 / Fax: 33 1 58 41 14 60 Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de deux modalités d'administration du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute.
Objectifs secondaires	Evaluer la tolérance du rituximab selon les deux modalités d'administration du médicament. Déterminer la valeur prédictive de la réapparition des ANCA et/ou de la ré augmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants, pour la survenue des rechutes.
Critères d'inclusion	1/ Age supérieur à 18 ans sans limite d'âge supérieure. 2/ Vascularites associées aux ANCA : granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée maladie de Wegener), polyangéite microscopique (PAM) et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission). On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : formes rénales limitées, GPA, PAM, syndrome de Churg et Strauss. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude. 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. <ul style="list-style-type: none">○ granulomatose avec polyangéite (GPA) répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit :<ul style="list-style-type: none">▪ a) une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ b) d'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C pendant > 1 semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois), ▪ c) une hémorragie alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O₂ < 90% ; syndrome de détresse respiratoire), ▪ d) une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques. <p>○ Polyangéite microscopique répondant à la description de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score (atteinte rénale avec créatininémie > 140 µmol/l ; protéinurie des 24 h > 1g ; atteinte spécifique neurologique centrale, cardiaque et/ou digestive).</p> <p>3/ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, ou du rituximab.</p> <p>4/ Patient informé et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.</p> <p>5/ Le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de 1 mois maximum si le cyclophosphamide ou le méthotrexate étaient utilisés. Ce délai devra se situer entre 4 et 6 mois si le rituximab était le traitement d'induction de la vascularite.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<p>1/ Syndrome de Churg et Strauss.</p> <p>2/ Autre vascularite systémique ;</p> <p>3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).</p> <p>4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).</p> <p>5/ Antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques sévères ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins (rituximab), aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide).</p> <p>6/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.</p> <p>7/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.</p> <p>8/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion. L'allaitement est contre-indiqué sous traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion.</p> <p>9/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.</p> <p>10/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).</p> <p>11/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).</p> <p>12/ Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive ou tout</p>

	<p>épisode important d'infection, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection dans l'essai, ou par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection dans l'essai.</p> <p>13/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>14/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves</p> <p>15/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>16/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)</p> <p>17/ Insuffisance cardiaque stades IV de la classification NYHA</p> <p>18/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu si cette atteinte n'est pas une manifestation de la vascularite</p> <p>19/ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite. Les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique, de carcinomes basocellulaires ou ceux guéris d'un cancer ou d'une hémopathie maligne depuis plus de 5 ans, et ne prenant plus aucun traitement anticancéreux depuis plus de 5 ans, pourront être inclus.</p> <p>20/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées</p> <p>21/ Patient ayant une immunodépression sévère</p> <p>22/ Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</p> <p>Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins, ou n'évaluant que les modalités de régime alimentaire et de supplémentation médicamenteuse n'intervenant pas directement avec les objectifs assignés à l'étude (vitamine D ou statines par exemple...).</p> <p>23/ 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.</p> <p>24/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de protection sociale.</p>
Nombre de patients	83 sujets dans chaque groupe soit 166 sujets au total.
Durée totale de l'étude	52 mois
Durée de participation de chaque patient	28 mois
Méthodologie	Etude de phase III, prospective, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, réalisée en groupe parallèles
Traitements à l'étude	<p>Traitement d'entretien</p> <p>Une fois la rémission obtenue, la randomisation sera faite de façon centralisée entre le rituximab, à raison d'une injection de 500 mg à date fixe, selon les modalités de MAINRITSAN et le rituximab prescrit à la dose de 500 mg en fonction de l'apparition de CD19 ou la réapparition ou l'ascension du titre des ANCA. La réponse thérapeutique sera étudiée en fonction du traitement initial et stratifiée en fonction du caractère récent ou « rechuteur » de la</p>

	<p>maladie (<i>a priori</i>, 66% de nouveaux patients et 33% de rechuteurs).</p> <ul style="list-style-type: none"> - le rituximab sera administré par voie intraveineuse à la dose fixe de 500 mg : - dans le mois qui suit l'arrêt des immunosuppresseurs qui ont permis d'obtenir la rémission : cyclophosphamide ou méthotrexate par exemple. - entre le quatrième et le sixième mois suivant la dernière perfusion de rituximab dans le cas où ce médicament a permis d'obtenir la rémission. <ul style="list-style-type: none"> o La perfusion sera précédée d'une prémédication consistant en la prise d'un analgésique / antipyrétique (paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de méthylprednisolone et d'une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine. o Ensuite, les injections de rituximab suivantes seront faites selon deux modalités thérapeutiques différentes : - <u>Dans un premier bras (A) : à M0, J15, M6, M12 et M18 (5 perfusions), (la chronologie des perfusions est fixée sur la date de la première perfusion, c'est-à-dire que la troisième perfusion a lieu 5 mois et demi après la seconde perfusion)</u>, indépendamment du titre des ANCA et de la présence de lymphocytes CD19+ circulants. <ul style="list-style-type: none"> o Le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués tous les 3 mois, donc entre deux perfusions et avant chaque perfusion, soit à M0, J15, M3, M6, M9, M12, M15 et M18 selon les recommandations d'usage et aux visites M24 et M28. Les ANCA seront mesurés tous les 3 mois pendant 2 ans. Ces résultats ne seront pas pris en considération, dans ce bras, pour adapter la thérapeutique mais ces informations seront recueillies pour l'analyse ultérieure des données et leur interprétation. - Dans l'autre bras (B), le rituximab sera administré aux mêmes doses mais selon la modalité suivante : une première dose fixe à M0, puis les doses suivantes seront prescrites tous les trois mois en cas de 1) lymphocytes CD19 supérieurs à 0/mm³, 2) et/ou réapparition des ANCA précédemment disparus, ou l'augmentation d'au moins deux dilutions du titre des ANCA par rapport aux deux mesures précédentes à au moins un mois d'intervalle, si les ANCA n'avaient pas disparu ou au doublement des ANCA en ELISA.
<p>Examens réalisés</p>	<p>1 visite d'inclusion M0, une visite à J15 (uniquement pour les patients du bras A), puis des visites tous les 3 mois jusqu'à M24, et une visite de fin d'étude à M28</p> <p>Le bilan initial, réalisé au moment de l'inclusion, sera le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> o biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale, immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire, protéinurie (avec quantification si présente sur échantillon) CRP, transaminases, phosphatases alcalines, γGT électrophorèse des protéines (albumine et gammaglobulines),

	<p>dosage des immunoglobulines.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ANCA en IF et en ELISA ○ Sérothèque, plasmathèque, cellulothèque et DNAtèque (ces prélèvements seront conservés, après transport au centre coordonnateur). <p>Un bilan de surveillance sera réalisé à chaque visite, et ce, jusqu'à la fin de l'essai.</p> <p>A chaque visite, les paramètres pré-cités seront colligés par l'investigateur, ainsi que les scores BVAS et VDI. Les questionnaires SF36 et HAQ seront remplis par le patient.</p> <p>On recherchera des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN annuellement et à M28 et/ou en cas de manifestation clinique rendant ces explorations nécessaires.</p>
<p>Critères d'évaluation principale et secondaire</p>	<p><u>Critère d'évaluation principal :</u></p> <p>Le nombre de rechutes dans chaque bras au terme des 28 mois de suivi des patients est le critère d'évaluation principal.</p> <p>La rechute est définie par un BVAS > 0.</p> <p>Lors de l'analyse, nous distinguerons les rechutes majeures (se définissant par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe, avec en pratique un BVAS \geq 6) et les rechutes mineures (BVAS compris entre 0 et 6).</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'effets secondaires et leur sévérité dans chaque groupe, notamment infectieux. - Nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes. - Mortalité dans chaque groupe. - Nombre et gravité des séquelles dans chaque groupe - Nombre d'événements mineurs dans chaque groupe (il s'agit des rechutes de brève durée répondant à un ajustement modeste du traitement préalablement institué, selon les règles mentionnées dans le protocole détaillé (voir plus loin)). - Dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à seize mois de la fin du traitement d'entretien. - L'évolution des ANCA et du taux de lymphocytes B CD19+ circulants dans les 2 bras de traitement et leur corrélation avec les événements cliniques. - On analysera au sein de chaque groupe la répartition des événements selon leur gravité et on les attribuera au médicament et à son mode d'administration et/ou à la sévérité de la maladie.

PREAMBULE

L'essai MAINRITSAN 2 répond à un besoin d'évaluation d'un traitement nouveau, le rituximab, dans le traitement des vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA. En effet, après la publication de 2 essais randomisés concluant qu'à 6 mois le rituximab et le cyclophosphamide avaient une efficacité comparable, en traitement d'induction des vascularites à ANCA, le laboratoire Roche a obtenu aux USA (et vraisemblablement bientôt en Europe) une AMM dans l'indication « vascularites associées aux ANCA » et a déposé une demande équivalente au niveau européen (résultats au mois de juin 2012). Les deux essais thérapeutiques qui ont permis l'obtention de l'AMM américaine n'évaluaient pas la place du rituximab en traitement d'entretien. L'essai MAINRITSAN démontre que le rituximab, prescrit à la dose de 500 mg tous les 6 mois, permet de maintenir la rémission et est significativement plus efficace que l'azathioprine, considéré jusqu'à présent comme le traitement d'entretien de référence (résultats intermédiaires non publiés et communiqués ici, confidentiellement, dans le but de justifier l'étude actuelle). Le rituximab étant donc supérieur à l'azathioprine en traitement d'entretien, il nous a paru utile d'évaluer deux modalités d'administration du rituximab et d'en apprécier la tolérance. Notre souhait, depuis la mise en place de l'essai MAINRITSAN est, entre autres, de diminuer la dose totale de rituximab administrée afin de contrôler la maladie avec le moins d'effets secondaires possibles et de légitimer un schéma de traitement dégageant le meilleur bénéfice/risque.

1. INTRODUCTION

Le traitement des vascularites systémiques associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est de mieux en mieux codifié et comprend un traitement initial visant à obtenir la rémission, associant corticoïdes et immunosuppresseurs, habituellement le cyclophosphamide, et plus récemment le rituximab, puis un traitement d'entretien par un immunosuppresseur, habituellement l'azathioprine ou le méthotrexate, prescrit pour une durée de 12 à 18 mois au minimum. Le traitement initial permet d'obtenir une rémission complète dans plus de 80% des cas. La problématique du traitement des vascularites à ANCA est double : le traitement immunosuppresseur d'entretien doit prévenir la survenue de rechutes qui surviennent chez 50% des patients atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et chez 33% de ceux atteints de polyangéite microscopique (PAM) quel que soit l'immunosuppresseur

choisi sans pour autant conduire à une trop lourde toxicité et des complications graves (en particulier infectieuses). Les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux complications de la corticothérapie et des immunosuppresseurs et un précédent essai a évalué un schéma d'épargne cortisonique chez ces patients (CORTAGE, PHRC national 2004) montrant l'intérêt d'un schéma thérapeutique allégé.

Les nouvelles biothérapies, et en particulier les anticorps monoclonaux anti-CD20, ont montré dans de nombreux cas, leur efficacité dans les vascularites associées aux ANCA, essentiellement dans les formes réfractaires aux traitements usuels et/ou marquées par de multiples rechutes. Le rituximab a été évalué dans 2 essais randomisés pour le traitement d'attaque des vascularites à ANCA (protocole RAVE et RITUXVAS). Les résultats ont montré une non-infériorité de ce traitement par rapport au cyclophosphamide dans le traitement d'attaque des vascularites à ANCA avec une tendance à la supériorité chez les patients rechuteurs. Ces résultats sont prometteurs mais des problèmes de tolérance ont été mis en lumière, particulièrement dans le protocole RITUXVAS recrutant des patients plus âgés (67 ans) et avec une atteinte rénale. Dans cette étude, la mortalité à 12 mois dans le groupe rituximab était de 18% et 36% des patients ont eu une infection (résultats voisins du groupe contrôle).

Une question essentielle est le maintien de la rémission, et il nous semble utile et pertinent d'évaluer plusieurs modalités d'administration du rituximab et de prolonger les résultats obtenus par l'essai MAINRITSAN qui a montré la supériorité du rituximab par rapport à l'azathioprine (résultats non publiés). Bien que nous soyons dans l'attente des résultats définitifs de l'essai MAINRITSAN, la stratégie adoptée pour cet essai montre un profil de tolérance favorable dans les deux groupes et une efficacité supérieure du rituximab dans tous les groupes de patients et particulièrement chez les sujets les plus fragiles et les plus âgés.

1.1 Revue de la littérature : Traitement des vascularites associées aux ANCA.

A / Traitement de la Granulomatose avec polyangéite

L'association de corticoïdes et d'immunosuppresseur(s) est le traitement de référence des formes systémiques de la GPA. Les corticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, ne permettent pas d'obtenir, ni de maintenir la rémission. La combinaison de corticoïdes et de cyclophosphamide par voie orale est considérée par certains comme étant le "gold standard" (1). Néanmoins, même lorsque cette association est prescrite de façon prolongée, les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients (1) et le contrôle

de l'affection nécessite un traitement dont la durée totale ne saurait être inférieure à 18 mois. Une des conséquences de l'utilisation d'immunosuppresseurs est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. Hoffman et coll. (1) ont démontré que le risque de survenue d'un cancer vésical était multiplié par 33, le risque de lymphome par 11 et celui de tumeur solide par 2,4.

- **Corticoïdes**

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg par kilo et par jour. Elle peut parfois être précédée, selon la gravité, d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg par kilo et par jour). Après un traitement initial de 3 à 4 semaines, les corticoïdes doivent être diminués. Le contrôle de la maladie repose alors essentiellement sur le cyclophosphamide. L'European vasculitis group (EUVAS) recommande une décroissance des doses plus rapides que celle prescrite en France (2). Objectivement, les résultats cliniques sont comparables, quel que soit le mode de décroissance de la corticothérapie et, avec l'expérience, il nous semble donc inutile aujourd'hui de continuer à prescrire, en France, les corticoïdes de façon si prolongée.

L'étude CORTAGE a étudié un schéma de décroissance plus rapide de la corticothérapie et a montré (résultats préliminaires non publiés) que la réduction de la dose cumulée de corticoïdes est associée à une diminution du nombre d'effets indésirables sans pour autant observer un nombre plus élevé de rechute.

Il est néanmoins admis depuis la publication des résultats de la méta analyse de Walsh et al.(3) qu'il est nécessaire de poursuivre une corticothérapie à faible dose (5mg de prednisone) de façon prolongée afin d'éviter les rechutes.

- **Le cyclophosphamide**

La forme orale a été prescrite par de nombreux auteurs, et l'est encore aux USA, (1) (4) à raison de 2 mg par kilogramme et par jour, adaptée à l'âge puis à la réponse thérapeutique et à la survenue d'éventuels effets secondaires. La durée du traitement par cyclophosphamide est en partie conditionnée par le choix du traitement d'entretien et un essai de l'EUVAS (2) a montré qu'il était possible de contrôler la GPA par 3 à 6 mois de cyclophosphamide, suivis de 12 mois au minimum d'Azathioprine.

Les bolus de cyclophosphamide ont également été proposés en traitement initial et en association à la corticothérapie, notamment par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)(5)(6). Le cyclophosphamide est alors prescrit toutes les 3 semaines à la dose de 0,5 à 0,7 g par m². En fait, que le cyclophosphamide soit prescrit par voie intraveineuse ou par voie

orale, les deux modalités d'administration permettent, à court terme, d'obtenir les mêmes résultats. Néanmoins, le nombre de rechutes est plus élevé lorsque le cyclophosphamide en bolus est poursuivi au delà de la date de la rémission (5).

Les fortes doses de cyclophosphamide par voie intraveineuse peuvent être délétères chez les malades en insuffisance rénale et l'ajustement à la fonction rénale est nécessaire. Une hydratation importante est indispensable, éventuellement complétée par le MESNA administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide. Ces mesures préviennent la cystite hématurique et le cancer de la vessie. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, nous faisons le choix d'une réduction de la dose de cyclophosphamide à 0,5 g/m², attitude validée par le protocole CORTAGE (protocole en cours d'analyse).

- **Les immunoglobulines**

La justification pathogénique de l'utilisation des immunoglobulines est leur capacité à se lier aux ANCA et à en diminuer l'activité. Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été essentiellement employées chez les malades en rechute. Les résultats obtenus montrent une réelle efficacité de ce traitement qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA (7)(8). Le GFEV a mis en place une étude prospective dont les résultats confirment qu'une rémission peut être obtenue et maintenue par l'adjonction d'immunoglobulines chez les patients pour lesquels le traitement par corticoïdes et immunosuppresseur(s) n'a pas permis d'obtenir la rémission (9). Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 2 g par kilo chaque mois. La dose est délivrée en 2 jours mais nous recommandons une perfusion répartie sur 4 jours chez les malades souffrant d'une insuffisance rénale. Ce traitement est ainsi dans l'ensemble très bien toléré.

- **Les échanges plasmatiques**

Les échanges plasmatiques (EP) n'avaient pas, jusqu'à présent, d'indication reconnue dans les vascularites avec ANCA. Pusey (10) avait montré un bénéfice des EP sur la fonction rénale. Les résultats d'un protocole de l'EUVAS, testant les EP chez des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 µmol/l montrent qu'ils permettent de réduire significativement le nombre de malades dialysés à 3 et à 12 mois (11). Un nouvel essai thérapeutique se propose d'affiner les indications des échanges plasmatiques dans les vascularites associées aux ANCA.

- **Autres traitements immunosuppresseurs. Nouveaux et « anciens » médicaments.**

L'azathioprine est le traitement d'entretien recommandé de première intention. Il est efficace et bien toléré. Il induit moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide. La dose initiale est de 2 à 3 mg par kilo et par jour.

Le **méthotrexate** est également un bon traitement d'entretien et a été prescrit aussi dans certaines rechutes de GPA (12). La dose est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide malgré quelques résultats encourageants. Le méthotrexate a une efficacité comparable à l'azathioprine avec une tendance à observer plus d'effets indésirables (13). Il peut aussi être responsable d'un certain nombre d'effets secondaires: toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire, etc.

Le mycophénolate mofétil à la dose de 2g/j a montré, dans un essai randomisé évaluant le traitement d'entretien de 156 malades traités pour des vascularites à ANCA (14), une moindre efficacité que l'azathioprine pour maintenir la rémission des vascularites avec ANCA, avec autant d'effets indésirables.

D'autres médicaments sont parfois prescrits mais sans qu'aucune étude contrôlée n'ait pu confirmer leur intérêt. La cyclosporine a des indications limitées. De nouveaux médicaments (deoxyspergualine (15), léflunomide (16)) ont été essayés chez un nombre limité de malades. Ils ont toujours été prescrits en traitement d'entretien ou chez des malades qui rechutaient ou présentaient une forme réfractaire à l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Leur utilisation ne peut toutefois pas être généralisée pour le moment. Les anti-TNF α pourraient être indiqués en rattrapage chez ces même patients dont la vascularite ne répond pas ou échappe à des associations de corticoïdes et de plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Dans une étude pilote (17), nous avons montré qu'une rémission pouvait être obtenue dans la majorité des cas avec l'infliximab. Toutefois les résultats à long terme montrent que l'arrêt de l'infliximab est rapidement suivi d'une rechute dans les 2/3 des cas, ce qui en fait un traitement purement suspensif (18).

- **Les anti-CD20**

Initialement développé pour le traitement des lymphomes B de bas grade CD20 positif, le rituximab, premier anticorps chimérique monoclonal anti-CD 20 produit par génie génétique, a ensuite été prescrit dans diverses maladies auto-immunes impliquant une médiation lymphocytaire B partielle ou complète, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopénique immunologique et le lupus systémique. Une déplétion

lymphocytaire B est induite par le rituximab après sa liaison spécifique au CD20. Plusieurs mécanismes sont impliqués : lyse cellulaire, apoptose ... L'efficacité clinique du rituximab a été montrée dans la polyarthrite rhumatoïde alors que cette maladie est considérée comme essentiellement médiée par les lymphocytes T. Le rôle pathogène indirect mais capital des lymphocytes B survient en amont, à plusieurs niveaux de la cascade inflammatoire (présentation antigénique, production et modulation de la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et auto-anticorps). Par analogie avec le rôle proposé des lymphocytes B et T dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde, la déplétion lymphocytaire B induite par les anti-CD20 apparaît également être un moyen thérapeutique crédible dans la GPA. En effet les implications directes et indirectes des lymphocytes B et des ANCA sont respectivement reconnues dans la genèse des lésions de vascularite et la granulomatose (19)(20)(21)(22).

- **Résultats cliniques obtenus avec le rituximab dans les vascularites associées aux ANCA (GPA et MPA) : résultats des deux essais randomisés**

L'étude RAVE (23) est un essai randomisé de non infériorité du rituximab par rapport à un traitement de référence par cyclophosphamide oral dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA. Cet essai a inclus 197 patients dont l'âge moyen est inférieur à 55 ans. Le rituximab était administré toutes les semaines à la dose de 375 mg/m² (4 perfusions au total) et de façon surprenante, il n'y avait pas de traitement d'entretien dans le bras rituximab alors qu'un traitement par Azathioprine était utilisé dans le bras cyclophosphamide. A 6 mois, 64% des patients du groupe rituximab étaient en rémission sans corticoïdes alors qu'ils étaient 53% dans le groupe cyclophosphamide (critère de non-infériorité atteint). Dans le sous-groupe des patients rechuteurs, 67% des patients du groupe rituximab étaient en rémission sans corticoïdes, alors qu'ils étaient 42% dans le groupe cyclophosphamide. Les taux d'effets d'indésirables étaient voisins dans les 2 groupes.

L'étude RITUXVAS (24) a comparé le rituximab selon les mêmes modalités de perfusion mais avec 2 perfusions de cyclophosphamide à J0 et J15, à un traitement par cyclophosphamide par voie intra-veineuse pour traiter une première poussée de vascularite avec atteinte rénale. Là encore, il n'y a pas eu de traitement d'entretien dans le bras rituximab et les résultats sur l'efficacité dans l'obtention de la rémission étaient voisins de 80% à 6 mois. Chez les 44 patients inclus dans cet essai, il n'y avait pas de différence dans la fréquence des effets indésirables. Six patients sur 33 (18%) sont décédés dans le groupe rituximab et 2 patients sur 11 (18%) dans le bras cyclophosphamide. Les effets indésirables graves ont été observés

respectivement chez 14 patients (42%) et 4 patients (36%). La fréquence et la gravité de ces événements sont expliquées par la gravité de l'atteinte rénale et peut-être par l'âge élevé à l'inclusion (67 ans).

- **Résultats des études non contrôlées évaluant le rituximab dans les vascularites avec ANCA**

De nombreuses séries ont été rapportées dans la littérature internationale depuis 2001 (25)(26)(27)(28)(29)(30) dont la plus importante est celle de Jones(30) incluant 65 patients. Dans cette étude incluant des patients en poussée ou rechute ou des patients réfractaires aux traitements conventionnels, les taux de rémission complète, partielle étaient respectivement de 75 et 23%. Les patients ne recevaient qu'une ligne de traitement ce qui a entraîné un 57% de rechutes après un délai médian de suivi de 11,5 mois. Une nouvelle perfusion de rituximab a permis d'obtenir 84% de rémission parmi les rechuteurs.

Comme d'autres spécialistes de la GPA, nous individualisons deux phénotypes de la maladie, même si les chevauchements sont fréquents : l'un, à prédominance granulomateuse et l'autre à prédominance vasculaire inflammatoire.

La réponse thérapeutique est dissociée entre, d'une part les signes généraux et les manifestations de vascularite prédominantes (glomérulonéphrite, hémorragie intra-alvéolaire, neuropathie périphérique, uvéites, arthralgies, purpura, angéites cérébrales...). Elle est obtenue dans les jours ou semaines suivant le traitement. D'autre part les manifestations granulomateuses prédominantes (atteintes ORL, nodules pulmonaires, pseudo-tumeurs orbitaires, sténoses sous-glottiques...) qui s'améliorent plus lentement et parfois pas du tout. La réponse semble moins bonne lorsqu'une tumeur orbitaire et/ou une sténose sous-glottique sont présentes même si Taylor a rapporté dix cas de localisations oculaires réfractaires, traitées avec succès par le rituximab (31).

Une analyse encore plus fine, des patients présentant des manifestations granulomateuses prédominantes, permet d'isoler un deuxième sous-groupe dont l'évolution sous rituximab serait meilleure que celle obtenue lorsque le traitement est proposé chez les malades avec tumeur orbitaire ou sténose trachéale: il s'agit des nodules pulmonaires et des atteintes nasosinusiennes qui répondent progressivement et tardivement, parfois au bout de plusieurs mois (29)(32).

Le monitoring du titre des ANCA montre, le plus souvent, leur diminution, avec secondairement leur négativation, mais parfois leur persistance au

long cours, sans que ces résultats variables ne soient étroitement corrélés à la réponse clinique.

Si l'efficacité du rituximab est démontrée en traitement d'attaque de courte durée (4 perfusions hebdomadaires ou 2 perfusions séparées de 2 semaines), la question de la durée de la réponse et de l'éventuelle nécessité de perfusions séquentielles supplémentaires d'entretien mérite d'être posée car les vascularites associées aux ANCA et particulièrement la GPA rechutent souvent. Les résultats à moyen terme (18 mois) de l'essai thérapeutique RAVE (données présentées en congrès ACR 2011) montrent que les 2/3 des patients rechutent que ce soit dans le groupe azathioprine que dans le groupe sans traitement d'entretien et n'ayant reçu que les 4 perfusions initiales de rituximab.

Le monitoring des lymphocytes B circulants pourrait être une aide décisionnelle pour une ré-injection du rituximab en prophylaxie secondaire chez les patients en rémission.

L'immunophénotypage des cellules CD19 et/ou CD20 circulantes résiduelles montre que les lymphocytes B sont rapidement indétectables après un traitement efficace par le rituximab. Ensuite, les CD19 réapparaissent, dans des délais variables. Ils sont détectés de façon croissante dans le sang périphérique qui est majoritairement observée après le 6^{ème} mois. Certains malades ont un effet plus prolongé et une très faible population lymphocytaire B circulante à la limite de la détectabilité se maintient jusqu'au 20^{ème} mois. Certains auteurs suggèrent une corrélation entre la reconstitution B circulante et la survenue des rechutes cliniques (33). Cependant cette corrélation est assez théorique, faisant reposer la réponse au traitement à la suppression des ANCA et des lymphocytes B, alors que cette famille de vascularites, et en particulier la GPA dépendent aussi de mécanismes lymphocytaires T. L'analyse présentée par les investigateurs de l'essai RAVE (ACR 2011, non publié) montre que, pris isolément, le taux de CD19 comme le taux des ANCA ne sont pas de bons prédicteurs de la rechute. A l'inverse, les patients en rémission qui gardent des CD19 à 0 % ET des ANCA indétectables ou dont le titre reste stable, ne rechutent pas.

Ceci conforte donc notre proposition d'adapter l'administration du rituximab à des paramètres biologiques et immunologiques.

Peu de données sont disponibles sur le développement éventuel d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) dirigés contre le rituximab lors des cures successives ; aucune conclusion portant sur leur effet sur la conservation ou non de l'efficacité et sur le devenir de la tolérance du rituximab ne peut pour l'instant être tirée. La tolérance du rituximab est relativement bonne. Les infections bactériennes ou virales apparaissaient relativement rares ou peu sévères. En revanche, des cas de leucoencéphalopathies multifocales

progressives (LEMP) par réactivation du JC virus ont été rapportés, essentiellement au cours de syndromes lymphoprolifératifs. Quelques rares cas de LEMP ont récemment aussi été signalés par le Laboratoire ROCHE chez des patients ayant un lupus ou une vascularite. S'agissant pratiquement toujours de patients ayant eu plusieurs lignes de traitement pour des rechutes et donc déjà été lourdement traités et/ou bénéficiant encore d'autres traitements immunosuppresseurs associés au rituximab, la responsabilité directe de ce dernier dans la survenue de cette infection n'est pas formelle mais plaide pour que l'établissement de nouvelles indications des anti-CD20 se fasse dans le cadre d'essais contrôlés. Néanmoins, les cliniciens doivent être vigilants car des effets indésirables inattendus peuvent être observés comme par exemple un œdème maculaire (34).

B / Traitement de la polyangéite microscopique

Le traitement de la PAM fait appel aux mêmes principes que ceux adoptés dans la GPA, au moins dans les formes sévères de la maladie. L'analyse rétrospective que nous avons réalisée (35) et l'essai thérapeutique que nous avons conduit montrent que seules les formes graves (36) de la maladie relevaient de l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Dans les PAM sans facteur de mauvais pronostic (FFS =0), rien ne prouve le bénéfice de l'adjonction de cyclophosphamide. Nous recommandons donc d'appliquer aux formes sévères de la PAM, le traitement préconisé dans la GPA, tandis que les formes les moins graves peuvent être traitées par des corticoïdes seuls en première intention.

C / Complications des traitements chez les sujets âgés

Dans une étude préalable (37) que nous avons réalisée chez 38 patients âgés de plus de 65 ans, 69,8 % des malades étaient vivants à 5 ans et 39,1 % à 10 ans. Chez les patients de moins de 65 ans les taux étaient respectivement de 85,5 % et de 75,5 %. Si une partie de la mortalité, notamment celle des sujets les plus âgées pouvait être considérée comme "attendue" et indépendante de la vascularite, celle-ci était cependant responsable de décès du fait de sa sévérité mais aussi des complications iatrogènes. Les facteurs de surmortalité dans la population étudiée étaient l'atteinte digestive, les complications iatrogènes qui étaient retrouvées chez 68,4% des patients âgés versus 13 % des patients plus jeunes ($P < 0,0001$). La plupart de ces patients ont souffert de plusieurs effets secondaires du traitement. Parmi ces effets secondaires, on notait 34% d'infections (8,3% en dessous de 65 ans.) Les complications infectieuses pouvaient être

multiples, souvent bactériennes, à streptocoques ou staphylocoques. Aucun cas de tuberculose n'avait été noté chez nos patients mais nous avons mis en place une prophylaxie antituberculeuse assez large dans cette population. Les infections virales étaient l'herpès (en particulier le zona). Les infections fongiques touchaient 5 patients. La gravité de ces complications expliquait partiellement la surmortalité dans ce groupe. Les autres effets secondaires étaient musculaires (6 sur 38 patients), fracturaires (3 sur 38 patients), et métaboliques (6 sur 38 patients).

De telles constatations ont conduit tout d'abord à réduire l'immunosuppression chez ces patients dans les protocoles de traitement de référence et en particulier de réduire la corticothérapie. Ceci a fait l'objet d'un précédent essai (CORTAGE). L'enjeu de la réduction des conséquences de l'immunosuppression, particulièrement avec l'allongement de l'espérance de vie doit conduire à tester des thérapeutiques innovantes chez une population âgée. L'analyse finale de cet essai sera faite en 2012, à l'issue de l'achèvement de la période de suivi du dernier patient inclus. Toutefois, connaissant déjà les résultats du traitement d'attaque nous conseillons un traitement d'attaque « allégé » pour les sujets au-delà de 65 ans.

1.2 Bénéfices / risques

• Bénéfices

Les bénéfices attendus du protocole proposé sont une réduction du risque de rechute dans le bras rituximab selon les paramètres biologiques par rapport à la perfusion systématique. D'autres paramètres pourraient être également améliorés : qualité de vie, diminution du recours aux soins liés à l'activité persistante de la maladie, réduction des séquelles.

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

- Toxicité de la corticothérapie prolongée, comparable à priori dans les 2 groupes puisque le schéma proposé est identique.
- Toxicité liée au rituximab : Le rituximab est habituellement bien toléré mais il peut cependant y avoir des réactions allergiques qui justifient son administration en milieu hospitalier avec une surveillance toutes les 30 minutes, pendant les 2 heures qui suivent l'injection. Une surveillance de l'hémogramme doit être faite afin de s'assurer que le chiffre de globules blancs ne s'abaisse pas. Contrairement aux immunosuppresseurs, le risque de cancer et de lymphome paraît extrêmement faible, bien qu'il ne soit pas nul. En outre, nous ne connaissons pas dans les vascularites la tolérance à long terme du médicament. Le rituximab peut être

responsable d'une augmentation du nombre d'infections. Ces infections peuvent parfois être sévères. Parmi elles, il faut citer un cas mortel d'encéphalite. Cette complication est exceptionnelle. Elle a également été rapportée chez les patients qui prennent du cyclophosphamide (Endoxan®). Les infections ne sont pas plus fréquentes avec le rituximab qu'avec les immunosuppresseurs habituellement administrés en traitement de la maladie.

Des réactions liées à la perfusion de rituximab peuvent apparaître et notamment lors de la première perfusion. Ces événements sont principalement de la fièvre, des frissons et des tremblements. D'autres symptômes tels que rougeur, angio-œdème, nausées, rash/urticaire, asthénie, céphalées, irritation pharyngée, rhinite, vomissements et douleur au siège de la tumeur peuvent survenir plus rarement.

On observe, moins fréquemment, une exacerbation des pathologies cardiaques pré-existantes comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque. L'incidence des symptômes liés à la perfusion décroît considérablement au cours des perfusions ultérieures.

Des anomalies hématologiques (neutropénie, thrombopénie), habituellement discrètes et réversibles, peuvent survenir. De façon encore plus rare, quelques cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après traitement par le rituximab. Des événements cardio-vasculaires ont aussi été rapportés : les plus fréquemment observés sont une hypotension ou une hypertension artérielle.

Chez d'autres patients traités conjointement par rituximab et chimiothérapie pour des affections autres que des vascularites, des événements cardio-vasculaires ont aussi été rapportés : les plus fréquemment observés sont une hypotension et une hypertension artérielle. De même des anomalies hématologiques (thrombopénie) et quelques cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après traitement par le rituximab dans des affections autres que des vascularites. Enfin de très rares cas de neuropathie, problème pulmonaire, éruption cutanée bulleuse, insuffisance rénale et perforation gastro-intestinale ont également été rapportés.

Les laboratoires ROCHE ont communiqué en décembre 2012 de nouvelles informations de sécurité importantes concernant l'utilisation du MabThera (rituximab) : il s'agit de très rares réactions cutanées sévères à issue fatale survenues jusqu'à 4 mois après une ou plusieurs administrations de rituximab qui ont été rapportées chez des patients traités par ce médicament.

1.3 Justification de l'étude

- Déterminer le mode d'administration optimal du rituximab en traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA, afin de prévenir les rechutes.
- Déterminer le mode d'administration le mieux toléré en réduisant les effets secondaires, notamment infectieux.

1.4 Population

Patients atteints de vascularites associées aux ANCA : GPA, PAM et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic, comme à la rémission).

1.5 Références bibliographiques

Cf. Références bibliographiques en annexe I.

1.6 Déclarations légales et éthiques

L'étude sera conduite conformément :

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

2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de deux modalités d'administration du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute.

2.2. Critère d'évaluation primaire

Le critère d'évaluation principal est le nombre de rechutes dans chaque bras au terme des 28 mois de suivi des patients.

La rechute est définie par un BVAS > 0.

Lors de l'analyse, nous distinguerons les rechutes majeures (se définissant par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe, avec en pratique un BVAS \geq 6) et les rechutes mineures (BVAS compris entre 0 et 6).

2.3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont

- d'évaluer la tolérance du rituximab selon les deux modalités d'administration du médicament,
- de déterminer la valeur prédictive de la réapparition des ANCA et/ou de la ré augmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants, pour la survenue des rechutes.

2.4. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont :

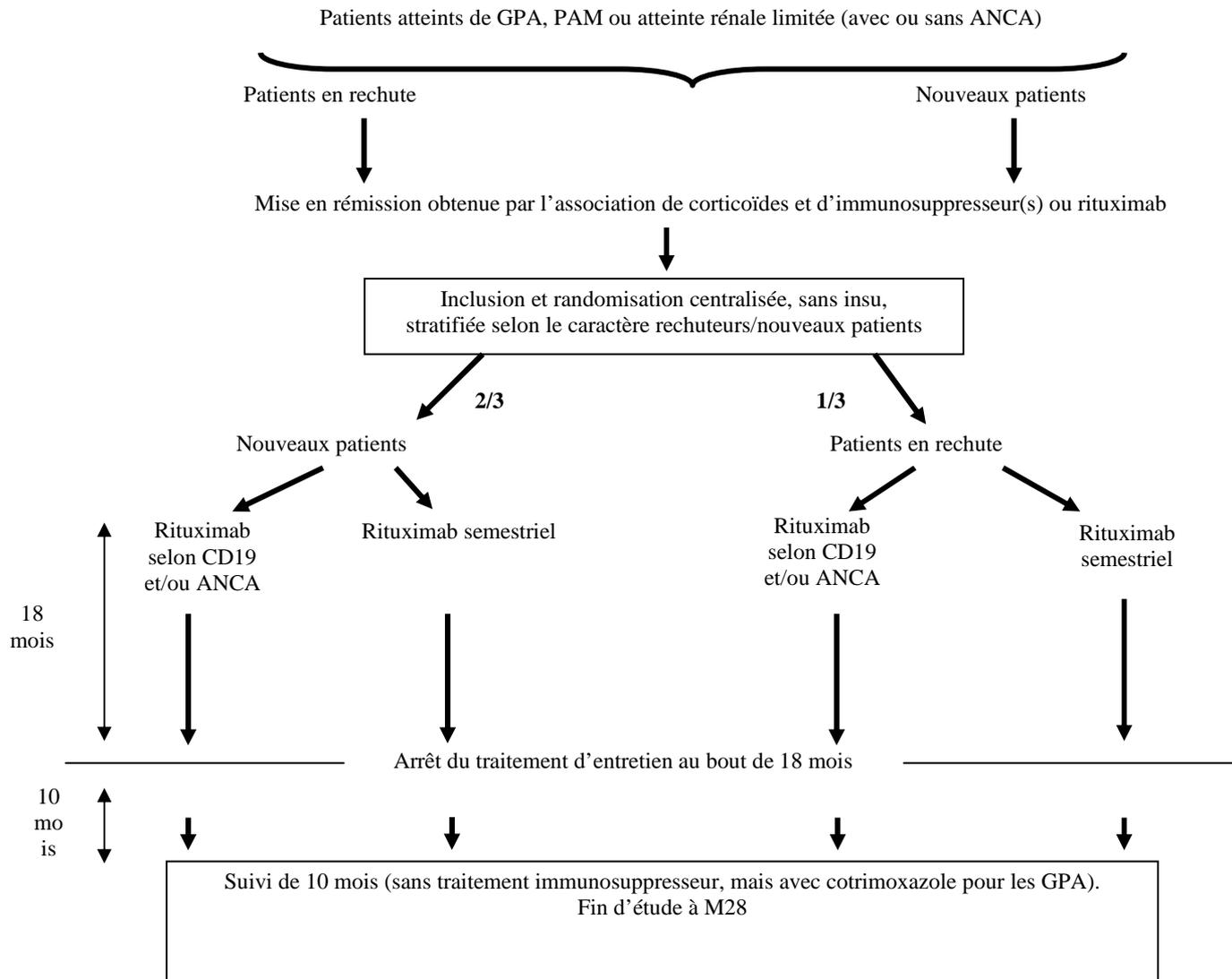
- Le nombre d'effets secondaires, notamment infectieux, et leur sévérité dans chaque groupe.
- Le nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes.
- La mortalité dans chaque groupe.
- Le nombre et la gravité des séquelles dans chaque groupe
- Le nombre d'événements mineurs dans chaque groupe, pouvant être qualifiés de rechutes mineures mais régressant après un réajustement de la dose de corticoïdes de quelques jours et ne rentrant pas de ce fait dans le cadre justifiant l'enregistrement du malade comme étant en rechute caractérisée, entraînant la sortie de l'étude.
- La dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à 10 mois de la fin du traitement d'entretien.
- L'évolution des ANCA et du taux de lymphocytes B CD19+ circulants dans les 2 bras de traitement et leur corrélation avec les événements cliniques.
- On analysera au sein de chaque groupe la répartition des événements selon leur gravité et on les attribuera au médicament et/ou à la sévérité de la maladie.

3. CONCEPTION DE L'ETUDE

3.1 Méthodologie

L'étude MAINRITSAN 2 est une étude thérapeutique, prospective, de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, menée en ouvert, comparant, chez des malades atteints de vascularites associées aux ANCA avec ou sans ANCA, deux modalités d'administration du Rituximab, en association à une faible dose de corticoïdes. L'étude sera réalisée en deux groupes parallèles.

Le schéma de l'étude est le suivant :



3.2 Calendrier prévisionnel de l'étude

- Durée totale de l'étude : 52 mois
- L'inclusion des patients est prévue sur 24 mois.

Cette période pourra être prolongée si le nombre souhaité d'inclusions n'est pas atteint au bout de 2 ans.

Le suivi des malades inclus sera de 28 mois après le début du traitement d'entretien (18 mois de traitement puis 10 mois de suivi).

3.3 Suivi des patients : visites et examens

- **Visite de sélection :**

- Réalisation d'une sérologie HIV et d'une sérologie des hépatites B et C dans l'année qui précède l'inclusion.
- Vérification du statut vaccinal des patients. La vaccination antipneumococcique est recommandée et doit être réalisée si possible dans les 4 semaines avant la première perfusion de rituximab.

- **Bilan initial : visite d'inclusion : M0**

- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques au diagnostic initial
- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques de la dernière poussée, avant l'inclusion
- Notification des traitements de la dernière poussée (nouveau diagnostic ou dernière rechute, avant l'inclusion)
- Traitements au diagnostic initial
- Données cliniques et para-cliniques à l'inclusion (rémission)

Le bilan initial suivant sera réalisé, au maximum 15 jours, avant l'inclusion dans l'étude. Il s'agit d'un bilan réalisé dans le cadre du soin.

- biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, CRP, fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon et/ou /24h), hématurie, leucocyturie et cylindres), fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT), électrophorèse des protéines et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgM et IgA), albumine et gammaglobulines totales.
- ANCA en IF et en ELISA

La recherche des ANCA devra TOUJOURS être effectuée dans le même laboratoire pour le même patient.

- Réalisation d'une sérothèque, plasmathèque, cellulothèque et DNATHèque
- VDI
- Deux questionnaires : qualité de vie : SF36 et échelle d'évaluation de l'autonomie : HAQ seront imprimés à partir du cahier d'observation électronique CleanWEB, complétés par les patients et remis à l'investigateur après remplissage. L'investigateur renverra ces deux

questionnaires à l'URC/CIC Cochin-Necker, à l'aide d'une enveloppe T, qui lui sera fournie lors la visite de mise en place.

- Remise du carnet de suivi trimestriel n°1 pour l'observance des corticoïdes
- Remise de la carte « patient » de participation à un essai clinique

Le bilan de suivi à J15 (uniquement pour les patients randomisés dans le bras A) est le suivant :

- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques
- Biologie standard : hémogramme, ionogramme sanguin, CRP, fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon et/ou /24h), hématurie, leucocyturie et cylindres), dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgM et IgA).
- ANCA en IF et en ELISA.

La recherche des ANCA devra TOUJOURS être effectuée dans le même laboratoire pour le même patient.

- Réalisation d'une sérothèque et plasmathèque : Prélèvements de 7 ml chacun (indispensable afin de titrer les ANCA en totalité en fin d'étude)
- Remise au patient du carnet contenant les questionnaires SF36 et HAQ

Les questionnaires-patients (SF36 et HAQ) seront regroupés dans un carnet patient. Ces questionnaires complétés devront être renvoyés à l'URC/CIC Cochin-Necker par l'investigateur après chaque visite à l'aide de l'enveloppe T fournie.

- Notification des traitements de la vascularite et des traitements concomitants
- Notification des EI/EIGs
- Notification des rechutes

Bilans de suivi tous les 3 mois jusqu'à M24 (M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24), et une dernière visite à M28.

- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques

Un bilan de surveillance sera réalisé tous les 3 mois, jusqu'à la visite M24, et à la visite M28 (visite de fin d'étude).

- Biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, CRP, fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon

et/ou /24h), hématurie, leucocyturie et cylindres), fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT).

- Albumine et gammaglobulines totales
- Electrophorèse de protéines et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgM et IgA).
- ANCA en IF et en ELISA

La recherche des ANCA devra TOUJOURS être effectuée dans le même laboratoire pour le même patient.

- Réalisation d'une sérothèque et plasmathèque : Prélèvements de 7 ml chacun (indispensable afin de titrer les ANCA en totalité en fin d'étude)
- Score BVAS
- Score VDI
- Deux questionnaires (qualité de vie : SF36 et échelle d'évaluation de l'autonomie : HAQ) seront remplis par le patient à chaque visite.
 - remise au patient d'un carnet de suivi de l'observance des corticoïdes aux visites M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, et M28.
 - Notification des traitements de la vascularite et des traitements concomitants
 - Notification des EI/EIGs

L'arrêt de l'étude est prévu 10 mois après la fin du traitement d'entretien d'une durée de 18 mois (soit 28 mois après l'inclusion).

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de +/- 7 jours entre chaque visite en cas d'impossibilité ou pour des raisons pratiques indépendantes.

Exception : dans le bras A, pour la perfusion à J15, la tolérance en nombre de jours pour la visite est de maximum 5 jours avant la date théorique (soit J10) et maximum 7 jours après (J22).

3.4 Constitution, conservation et transport des sérothèques, plasmathèques, cellulothèques et DNathèques

Sérothèque : 7 ml de sang seront prélevés sur tubes secs, avec ou sans gélose, (bouchon rouge), centrifugés, avec extraction du sérum.

Plasmathèque : 7 ml de sang seront prélevés sur tubes EDTA (bouchon violet), centrifugés, avec extraction du surnageant.

L'envoi des prélèvements de sérum et de plasma des centres investigateurs vers l'hôpital Cochin se fera en fonction des disponibilités locales :

- Soit en une fois à la fin de l'étude, vers le Centre de Référence des Maladies Rares, s'il y a une possibilité de conservation sur site à -80°C,
- ou après chaque prélèvement à +4°C, vers le laboratoire INSERM U1016, Equipe « Neutrophiles et Vascularites » pavillon Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin, où les tubes seront techniqués avant d'être conservés au Centre de Référence des Maladies Rares.

Le transporteur sera identifié spécifiquement pour l'étude.

Prélèvement réalisé une fois à l'inclusion du patient dans l'étude :

Cellulothèque : 14 ml de sang seront prélevés sur tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement, et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante vers la banque de cellules, pavillon Cassini, à l'hôpital Cochin, pour établissement de lignées lymphoblastoïdes.

DNAthèque : 14 ml de sang seront prélevés sur tubes ACD (jaune pâle) à l'inclusion seulement, conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement, et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante au laboratoire INSERM U1016, pavillon Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin, où les tubes seront techniqués.

Le transport des tubes de DNAthèque sera couplé à celui des tubes cellulothèque, à la visite d'inclusion.

Le transporteur sera identifié spécifiquement pour l'étude.

Devenir des collections à la fin de la recherche :

Les prélèvements de sérum, de plasma et de sang en vue de l'isolement de l'ADN seront conservés dans un congélateur à -80°C, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein du Centre de Référence des Maladies Rares, Pavillon St Jacques, dont le responsable est le Pr Luc Mouthon.

Les lignées lymphoblastoïdes (immortalisation des cellules) obtenues à partir de la cellulothèque seront conservées dans l'azote liquide, dans une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein de la banque de Cellules, située au Pavillon Cassini, sous la responsabilité du Pr Jamel Chelly.

3.5 Sous-étude : dosage des lymphocytes B

Pour un sous-groupe de 30 malades, seront analysés les lymphocytes B transitionnels et B mémoires dans le laboratoire INSERM U844 du Pr Christian Jorgensen, au CHU St Eloi de Montpellier.

10 ml de sang sur 2 tubes EDTA de 5 ml seront prélevés avant la perfusion de rituximab, à M0, puis tous les 6 mois jusqu'à M24 (M6, M12, M18 et M24) et devront être acheminés, à température ambiante, par une société de transport, dans les 24 heures qui suivent le prélèvement au laboratoire INSERM U844 du CHU St Eloi de Montpellier.

Les prélèvements seront congelés en cours d'étude pour pallier à d'éventuels problèmes de manipulation, puis détruits après analyse.

3.6 Procédure d'inclusion et de randomisation des patients

Les patients seront recrutés de façon multicentrique sur l'ensemble du territoire Français, par les médecins des réseaux du GFEV et du centre de référence national, plan « maladies rares » Vasculaires nécrosantes. Ces centres investigateurs ont été déclarés par anticipation par la DIRC Ile de France au CPP Ile de France III, avec possibilité ultérieure d'amendements pour les centres non pressentis qui souhaiteraient inclure un patient.

Les inclusions seront effectuées après un contact téléphonique ou un mail avec :

- l'investigateur coordonnateur, le Dr Pierre Charles ([01 56 61 68 41](tel:0156616841) ou pierre.charles@imm.fr);
- le responsable scientifique (Pr Loïc Guillevin ([01 58 41 13 21](tel:0158411321) ou loic.guillevin@cch.aphp.fr))
- ou l'un des investigateurs collaborateurs déclarés dans le service de Médecine Interne du Pr Guillevin, Hôpital Cochin, Paris :
 - o Dr Pascal Cohen ([01 58 41 14 42](tel:0158411442) ou pascal.cohen@cch.aphp.fr)
 - o Pr Luc Mouthon ([01 58 41 20 31](tel:0158412031) ou luc.mouthon@cch.aphp.fr)
 - o Dr Xavier Puéchal ([01 58 41 29 71](tel:0158412971) ou xavier.puechal@cch.aphp.fr)

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 24h/24h par Internet via l'e-CRF (accès sécurisé et obtenu au préalable par chaque médecin 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.

La liste de randomisation sera établie par l'URC/CIC Cochin-Necker, en collaboration avec l'AGEPS et le biostatisticien et sera intégré ensuite au système informatique de randomisation (CleanWeb).

La randomisation sera stratifiée sur le caractère « Nouveau patient » ou « Patient rechuteur ».

La randomisation sera réalisée pour chaque patient, après l'inclusion via l'e-CRF. 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 du patient dans l'étude,
- 2 lettres correspondant aux initiales du patient (1^{ère} lettre du nom, suivie de la 1^{ère} lettre du prénom).

Le promoteur et l'AGEPS 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).

La gestion de l'approvisionnement des centres sera réalisée de façon à minimiser les pertes :

- Le premier approvisionnement d'un centre sera déclenché lors de l'inclusion d'un premier patient (pour les centres ayant déjà inclus lors de la mise en œuvre de la modification substantielle n°5, l'envoi d'un stock initial sera systématique),
- Les approvisionnements ultérieurs seront demandés par chacune des PUI lorsque le stock local sera inférieur au seuil prédéfini.

CALENDRIER DU SUIVI ET DES EXAMENS

		Visite inclusion M0	Visite J15 Pour les patients du bras A uniquement	Visites M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24	Visite M28
DONNEES CLINIQUES CAHIER DE RECUEIL	Données cliniques	✓	✓	✓	✓
	Fiche d'évolution		✓	✓	✓
	Notification des rechutes		✓	✓	✓
	BVAS *			✓	✓
	VDI	✓		✓	✓
	Traitements	✓	✓	✓	✓
	Evénements indésirables, EIG		✓	✓	✓
Impression ordonnance et injection de RITUXIMAB Bras A	✓ M0 + 4 jours	✓		✓ M6, M12 et M18	
Impression de l'ordonnance et Injection de RITUXIMAB Bras B	✓ M0 + 4 jours			Perfusions jusqu'à M18 en fonction des CD19 et/ou des ANCA	
Remise au patient du carnet de suivi de l'observance des corticoïdes	✓ M0 +4 jours			✓	✓
Récupération du carnet de suivi de l'observance				✓	✓
Sérologies HIV, Hépatites B et C et vérification du statut vaccinal	Visite de sélection				
NFS, CRP, ionogramme sanguin, TP/TCA	✓	✓ NFS, CRP, ionogramme		✓	✓
L _T CD3, CD4, CD8	✓	✓		✓	✓
Taux des CD19	✓	✓		✓	✓
ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT	✓			✓	✓
Albumine et gammaglobulines totales	✓			✓	✓
Electrophorèse des protéines + dosage pondéral des Igs	✓	✓ IgG, IgM, IgA		✓	✓
Etude du sédiment urinaire (BU, ECBU, protéinurie en g/l et/ou g/24h)	✓	✓		✓	✓
Fonction rénale (créatinine, clairance selon MDRD)	✓	✓		✓	✓
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en IF et ELISA §§	✓	✓		✓	✓
DNathèque et cellulothèque	✓ Avant la 1 ^{ère} perfusion				
Sérothèque et plasmathèque	✓	✓		✓	✓
Questionnaires SF36 et HAQ à remplir par le patient	✓	✓		✓	✓
Pour un sous-groupe de 30 malades, prélèvement de 10 ml de sang sur tubes EDTA	✓ Avant la 1 ^{ère} perfusion			✓ M6, M12, M18 et M24	

* 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 critères biologiques définissant les fonctions médullaires, hépatiques et rénales adéquates autorisant l'inclusion d'un patient sont les suivantes :

- fonction médullaire : La réserve médullaire sera évaluée par l'hémogramme et le nombre de plaquettes.
- fonction hépatique : elle sera évaluée par le taux de transaminases et de la phosphatase alcaline.
- fonction rénale : elle sera évaluée par la créatinine et la clairance calculée.

La réalisation de tous ces examens est prévue dans le cadre du protocole, au moment de la réalisation du bilan initial du patient, à son inclusion dans l'étude.

Tous les prélèvements sont faits dans le cadre du soin habituel des vascularites à ANCA.

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

Au-delà de M28, les patients seront suivis de façon semestrielle ou trimestrielle, selon leur état clinique, jusqu'à la 5^{ème} année après le diagnostic (suivi post-hoc dans le cadre du registre des vascularites du GFEV), puis selon un rythme librement choisi par le médecin investigateur en charge du patient.

La participation des patients à cette recherche implique qu'ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale pendant une durée de 28 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 consentement, selon les règles habituelles.

3.7 Données recueillies

Les signes cliniques et paracliniques seront recueillis et saisis dans le 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 protocoles prospectifs du GFEV.

4. SELECTION DE LA POPULATION

4.1 Nombre de patients

L'effectif global prévu pour l'étude est de 166 patients, soit 83 dans chaque bras.

4.2 Critères d'inclusion

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

1/ Age supérieur ou égal à 18 ans (âge au moment de l'entrée dans l'étude).

2/ Vascularites associées aux ANCA : GPA, PAM et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission).

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

- GPA répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit :
 - a) une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive
 - b) d'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C pendant > 1 semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois),

- c) une hémorragie intra-alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O₂ < 90% ; syndrome de détresse respiratoire),
 - d) une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques.
- PAM répondant aux critères de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score (atteinte rénale avec créatininémie > 140 µmol/l ; protéinurie des 24 h > 1g ; atteinte spécifique neurologique centrale, cardiaque et/ou digestive).

3/ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, ou du rituximab.

4/ Patients informés et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.

5/ Le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de 1 mois maximum lorsque le cyclophosphamide ou le méthotrexate ont été les traitements d'induction. La randomisation aura lieu entre le quatrième et le sixième mois suivant la dernière perfusion de rituximab lorsque ce traitement était utilisé pour obtenir la rémission.

4.3 Critères de non-inclusion

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

1/ Syndrome de Churg et Strauss.

2/ Autre vascularite systémique.

3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).

4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission (maladie toujours active).

5/ Antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques sévères ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins (rituximab), aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide).

6/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.

7/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.

- 8/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion. L'allaitement est contre-indiqué sous traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion.
- 9/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.
- 10/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).
- 11/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).
- 12/ Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive ou tout épisode important d'infection, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection dans l'essai, ou par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection dans l'essai.
- 13/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai
- 14/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sou-jacente prédisposant à des infections graves
- 15/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai
- 16/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)
- 17/ Insuffisance cardiaque stade IV de la classification NYHA
- 18/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu (inférieur à 3 mois) si cette atteinte n'est pas une manifestation de la vascularite
- 19/ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite. Les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique, de carcinomes basocellulaires ou ceux guéris d'un cancer ou d'une hémopathie maligne depuis plus de 5 ans, et ne prenant plus aucun traitement anticancéreux depuis plus de 5 ans, pourront être inclus.
- 20/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées
- 21/ Patient ayant une immunodépression sévère
- 22/ Participation à un autre protocole de recherche clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins, ou n'évaluant que les modalités de régime alimentaire et de supplémentation médicamenteuse n'intervenant pas

directement avec les objectifs assignés à l'étude (vitamine D ou statines par exemple...).

23/ 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.

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

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

5.1 Fin d'essai

Les patients sortiront d'étude après 28 mois de suivi.

5.2 Arrêts prématurés d'essai

a) Motifs et description

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

b) Procédures

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

L'arrêt prématuré du traitement de la recherche devra être rapporté notamment aux raisons suivantes : l'échec du traitement à l'étude, rechute majeure.

- Rechute majeure : réapparition de manifestations cliniques déjà présentes initialement ou apparition de nouvelles manifestations cliniques traduisant une activité de la maladie. Le BVAS sera alors ≥ 6 . Certaines de ces manifestations mettent en jeu le pronostic vital ou d'organe (atteinte rénale, cardiaque, pulmonaire ou cérébrale par exemple), correspondant à la définition d'une rechute majeure. Ces rechutes imposeront la prescription d'un nouveau traitement d'induction.

Les patients présentant une rechute n'engageant pas d'organe majeur ou le pronostic vital seront considérés en rechute mineure. Ces rechutes ne

mettant pas en jeu le pronostic vital et/ou la fonction d'un organe essentiel, seront mentionnées dans le cahier de recueil électronique mais ne constitueront pas immédiatement un arrêt prématuré du traitement à l'étude. Pour ces patients, quel que soit le groupe de randomisation, une augmentation modeste de la corticothérapie jusqu'à la dose de 20 mg/jour, pendant 3 semaines, est autorisée pour contrôler la rechute, avec une diminution progressive de la corticothérapie sur un maximum de 6 semaines, pour revenir au palier antérieur à la rechute mineure.

Si malgré cette majoration de corticothérapie, la rémission n'est pas obtenue et si un nouveau traitement immunosuppresseur ou une biothérapie devait être prescrit pour contrôler la rechute (BVAS inchangé ou augmenté à 4 semaines ou n'ayant pas diminué d'au moins 50% à la 6^{ème} semaine), ils seront considérés en échec et/ou en rechute majeure et seront sortis du protocole.

- Tout effet secondaire dû au médicament évalué (rituximab) et justifiant son arrêt,

Une réaction allergique grave lors de la première injection entraînera l'arrêt définitif de l'administration du rituximab.

- Retrait du consentement,
- Patients perdus de vue (analyse en intention de traitement),
- Décision de l'investigateur.

Modalités et calendrier de recueil pour ces données

Les données de ces patients (sauf celles des patients ayant retiré leur consentement) continueront à être recueillies sur le CRF électronique, tous les 3 mois au minimum et jusqu'à la visite M28. Les investigateurs continueront à tenir informés les coordonnateurs de l'étude de l'état et de l'évolution du patient.

Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur et ses collaborateurs s'efforceront de préciser la raison pour laquelle le patient ne s'est pas présenté à la visite et son état de santé.

Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

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

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

Modalités de suivi de ces personnes.

En cas de rechute (mineure et majeure) ou d'arrêt prématuré du traitement, ces patients continueront à être suivis jusqu'à la fin de l'étude, au minimum aux visites prévues dans le cadre du protocole et l'investigateur continuera à remplir le CRF électronique jusqu'à M28. A l'issue de l'étude, les patients continueront à être suivis de façon régulière, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

c) Conséquence

Les patients sortis d'essai ne peuvent être inclus à nouveau dans l'étude.

5.3 Arrêt prématuré de la recherche

La recherche peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus graves nécessitant une revue du profil sécurité du produit. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément la recherche.

Le promoteur se réserve le droit d'interrompre la recherche, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

6. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Traitement d'induction de la rémission

Il comporte selon les recommandations actuelles en France une association de corticoïdes et d'immunosuppresseur, en particulier du cyclophosphamide en bolus (le cyclophosphamide oral ou le méthotrexate sont également autorisés en traitement d'induction). Le clinicien est laissé libre du choix du traitement initial. Les échanges plasmatiques et/ou les immunoglobulines par voie intra-veineuse peuvent avoir été utilisées dans le cadre du traitement initial. En raison de l'obtention de l'enregistrement du rituximab aux USA dans l'indication « traitement des vascularites associées aux ANCA », il paraît licite d'utiliser le rituximab en traitement d'induction de la rémission (4 perfusions en 4 semaines, à la dose de 375 mg/m²).

La corticothérapie est laissée à l'appréciation de l'investigateur avec une décroissance en fonction de l'évolutivité de la maladie. Elle mérite toutefois d'être homogénéisée et nous recommandons de suivre le schéma utilisé dans le protocole CORTAGE, jusqu'à obtention de la dose de 5 mg de

prednisone par jour, qui sera ensuite maintenue jusqu'au 18^{ème} mois (cf. annexe IV).

Critères de rémission

La rémission sera considérée comme obtenue si le score BVAS est à 0 à la fin du traitement d'induction (2 semaines après la dernière perfusion de cyclophosphamide, 3 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab)(38). Ceci correspond à l'absence de manifestations cliniques de la maladie, une biologie au moins stabilisée pour la fonction rénale. La persistance des ANCA n'est pas un critère de non inclusion et l'on sait que la rémission peut être considérée comme obtenue malgré la persistance des ANCA.

6.1 Description des traitements nécessaires à la réalisation de la Recherche :

Le mode d'administration du traitement d'entretien se fera après randomisation.

Toutefois, la première perfusion de rituximab en traitement d'entretien est conditionnée par le traitement d'induction, qui a permis d'obtenir la rémission.

- ***une perfusion dans le mois qui suit la dernière administration d'immunosuppresseurs, si ceux-ci ont permis d'induire la rémission.***
- ***Entre 4 et 6 mois après la dernière perfusion de rituximab, si c'est ce médicament qui a permis d'obtenir la rémission.***

La randomisation est centralisée entre le rituximab à dose fixe séquentielle et le rituximab prescrit en fonction des critères décrits plus loin.

Le produit à l'étude :

Dans un **premier bras (bras A)**, après randomisation, **le rituximab** sera administré par voie intra-veineuse, **à la dose fixe de 500 mg** dans le mois qui suit l'arrêt du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur qui a permis d'obtenir la rémission.

Pour le premier patient inclus dans un centre, la première perfusion aura lieu au moins 4 jours ouvrés après la visite d'inclusion, correspondant au délai de réception des unités de rituximab dans la pharmacie du centre investigateur. Pour les patients suivants, la constitution d'un stock local permet d'envisager le cas échéant, une première administration sans contrainte de délai.

Les patients recevront la prémédication recommandée dans le RCP du rituximab le plus récent.

Administration :

- d'un analgésique / antipyrétique (paracétamol),
- d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de méthylprednisolone (qui doit être terminée 30 minutes avant la perfusion de rituximab)
- d'une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine.

Le débit de la première perfusion ne dépassera pas 50 mg/heure pendant les 30 premières minutes. Ce débit pourra être augmenté de 50mg/h toutes les demi-heures suivantes, sans jamais dépasser 400mg/heure.

Lors des perfusions suivantes la vitesse initiale de perfusion ne devra pas dépasser 100mg/h pendant la première demie heure, puis pourra être augmentée de 100mg/h toutes les demi-heures, sans jamais dépasser 400mg/h.

Une fiche de reconstitution sera complétée, selon les organisations définies localement, par les infirmières ou la pharmacie pour la partie reconstitution des poches d'administration et une fiche de suivi des administrations par les infirmières pour notifier la survenue d'éventuels EI et/ou EIG dans les 2 heures suivant la réalisation de la perfusion.

La perfusion de rituximab sera arrêtée en cas de survenue de signes de réactions graves à la perfusion, comme notamment une dyspnée sévère, un bronchospasme.

Une réaction allergique initiale entraînera l'arrêt définitif de l'administration du produit.

En cas de réactions légères à modérées lors de la première perfusion, le traitement anti-histaminique et les corticoïdes seront renforcés lors de la seconde perfusion, et l'encadrement des patients sera renforcé avec la mise en place d'une surveillance encore plus attentive.

Les injections de rituximab suivantes seront faites à M0 et J15, puis tous les 6 mois par rapport à la première perfusion (M6, M12 et M18 = 5 perfusions), indépendamment du titre des ANCA et de la présence ou de l'absence de lymphocytes CD19+ circulants.

Le dosage pondéral des immunoglobulines, l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 ainsi que le dosage des ANCA seront effectués à

chaque visite et avant chaque perfusion (lorsque la perfusion est prévue), soit à M0, J15, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24 et M28 selon les recommandations d'usage.

NB : Les résultats du dosage des ANCA ne seront pas pris en considération pour adapter la thérapeutique mais ces informations seront recueillies pour l'analyse ultérieure des données et leur interprétation.

Les recommandations vaccinales relatives au bilan de vaccination chez l'adulte devront être suivies avant l'administration de rituximab. Sauf contre-indication, une vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus, est préconisée au moins 4 semaines avant la première administration de rituximab.

Dans l'autre bras (bras B) :

Le **rituximab** sera administré à la même dose que dans le bras A, soit 500 mg, dose totale. L'injection initiale et les suivantes suivront les mêmes modalités que dans le bras A. La perfusion M0 est systématique, quelque soit le taux de CD19 et le titre des ANCA. Les perfusions suivantes seront réalisées tous les 3 mois lorsque :

- les lymphocytes CD19 seront supérieurs à $0/\text{mm}^3$,
- et/ou lorsque les ANCA, s'ils avaient disparu, réapparaîtront,
- ou , si les ANCA étaient toujours présents, lorsque leur titre augmentera d'au moins 2 dilutions à deux contrôles successifs à au moins 1 mois d'intervalle
- ou si on constate un doublement des ANCA en ELISA.
- Chez les patients qui n'avaient pas d'ANCA au début du traitement, l'adaptation des doses sera fondée uniquement sur le taux des CD19, à moins qu'ils n'apparaissent en cours d'étude (ce qui est parfois observé). Les différentes situations sont détaillées en annexe VII.

Si un événement clinique survient, une majoration transitoire de la corticothérapie pourra être réalisée, comme indiqué plus haut. Si le malade n'est pas en rémission malgré cette courte corticothérapie, le bras thérapeutique sera considéré comme un échec.

Dans les deux groupes, la dernière perfusion protocolaire sera faite au maximum à M18, après la première injection.

6.2 Traitements autorisés et interdits

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

Traitements adjuvants autorisés et/ou exigés :

- **La prescription de triméthoprime / sulfaméthoxazole (80 mg / 400mg par jour),**

est exigée dans les 2 bras de traitement si le taux de Lymphocytes T CD4 est inférieur à 250/mm³ et ce en l'absence d'allergie au triméthoprime / sulfaméthoxazole.

En cas d'allergie ou d'intolérance au cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole), le patient sera traité par aérosols de pentamidine mensuels, si le patient demeure lymphopénique. La Wellvone pourra aussi être envisagée. A l'issue des 18 mois de traitement d'entretien, ce traitement sera également prescrit (160 mg / 800 mg x 2/jour) pour les patients atteints de GPA, pour une durée de 2 ans, comme actuellement recommandé dans les bonnes pratiques cliniques.

- **La prescription selon les bonnes pratiques cliniques pour le calcium, la vitamine D3, et le potassium et la prescription de biphosphonates** selon les recommandations de l'AMM (ostéoporose cortisonique) sera effectuée chez les patients sous corticoïdes au long cours.

- **Prophylaxie de la tuberculose**

Chez les malades ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée selon les recommandations habituelles (Tubertest, radiographie de thorax) [49].

Celle-ci se fera par une bithérapie (rifampicine: Rifadine® : 10 mg/kg/j + isoniazide : Rimifon®: 4 mg/kg/j, en une seule prise quotidienne pendant 3 mois; ou Rifinah® (rifampicine + isoniazide) : 2 cp/j en une seule prise quotidienne, pendant 3 mois). L'isoniazide seul (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques. La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30% en cas de prescription concomitante de rifampicine qui diminue leur efficacité.

- **Autres traitements adjuvants**

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

Traitements non autorisés

Tous les autres immunosuppresseurs et autres immunomodulateurs destinés spécifiquement au contrôle de la vascularite (colchicine, disulone, plaquénil, danatrol...) sont interdits pendant la durée de l'étude. En cas

d'aggravation de la maladie nécessitant une intensification thérapeutique, le patient sera sorti de l'étude (arrêt prématuré du traitement) et recevra le traitement adapté, selon les bonnes pratiques cliniques actuelles dans le domaine des vascularites.

Tout vaccin vivant atténué ou tout traitement entraînant une déplétion lymphocytaire est interdit en cours d'essai.

6.3 Conditionnement et étiquetage du médicament expérimental

Le Département Essais Cliniques de l'AGEPS assurera l'approvisionnement en Rituximab ainsi que l'étiquetage des traitements conformément à la LD 13 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur. Deux vignettes détachables, présentes sur chaque étui unitaire seront le support de la traçabilité des dispensations / préparations centralisées successives.

6.4 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux

Les unités de traitement seront conservées dans des locaux dédiés, à l'abri de la lumière, entre +2°C et + 8°C.

6.5 Conditions de dispensation des médicaments expérimentaux

La gestion, et l'expédition des traitements seront effectuées par le Département des Essais Cliniques de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) à Paris.

Un stock initial minimal est constitué dans tous les centres :

- Lors de la première inclusion pour les centres n'ayant pas encore inclus lors de la mise en place de la modification substantielle n°5.
- De façon systématique pour les centres ayant déjà inclus.

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

Des ordonnances spécifiques de l'étude MAINRITSAN 2 pour la prescription du rituximab seront mises à disposition des investigateurs, éditables à partir de l'e-CRF.

6.6 Comptabilité / Observance/ Devenir des produits

- Les flacons/ poches de Rituximab vides ou entamés seront éliminés dans le service selon les pratiques habituelles.
- Un premier carnet de suivi de l'observance (pour 3 mois) sera remis au patient lors de la première injection de Rituximab, permettant le recueil des doses de corticoïdes et de notifier les éventuels EI et ou EIG survenus entre deux visites.

Un nouveau carnet sera donné aux patients tous les 3 mois. Ces carnets seront ramenés par le patient à chaque visite à l'investigateur, afin que les EI soient reportés dans le cahier de recueil de données électronique.

6.7 Carte patient

Une carte patient de participation à un essai clinique sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » et devant préciser le nom, l'adresse et le n° de téléphone du médecin investigateur, le nom de la recherche, le code d'identification du patient, la date de début de traitement.

7. EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la différence d'efficacité en termes de rechutes majeures à 28 mois entre les 2 bras.

On notera le nombre de rechutes majeures dans chaque bras au terme des 28 mois de suivi des patients, le nombre d'effets secondaires et leur gravité dans chaque groupe, le nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes, la mortalité dans chaque groupe, le nombre de rechutes mineures dans chaque groupe, la dose cumulée et la durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à dix mois du traitement d'entretien. Un suivi prospectif est prévu pendant les six mois suivant la date d'évaluation (jusqu'à M28) où seront notifiées les rechutes et les EIG.

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

- *Rémission complète* : elle est définie par la disparition de tous les signes cliniques, biologiques, et immunologiques d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement immunosuppresseur ou de le diminuer. Un score BVAS = 0 est nécessaire pour confirmer cette rémission complète. La négativation des ANCA n'est pas exigée pour affirmer la rémission. L'élévation du titre des ANCA pouvant précéder la rechute, il est recommandé de surveiller ces malades plus attentivement. La rémission peut s'accompagner de séquelles comme une protéinurie, une insuffisance rénale ou une sinusite... (liste non limitative). Le clinicien demandera tous les avis spécialisés nécessaires à l'établissement du diagnostic de rémission avec séquelle. Une rémission avec séquelle sera alors considérée comme une rémission complète. La

persistance d'un seul des éléments cliniques (à l'exception des séquelles) ne permet pas d'affirmer la rémission complète.

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

Dans le cadre de l'étude, la réponse est évaluée en particulier lors de la visite du 3^{ème} mois. La réponse sera considérée comme partielle s'il persiste des signes cliniques d'activité ou d'évolutivité de la maladie, avec notamment un BVAS >6, un syndrome inflammatoire et/ou une hyperéosinophilie >1000/mm³.

- *Echec* : défini par l'aggravation des symptômes de la maladie avec apparition d'une atteinte d'au moins un organe majeur (FFS > ou =1) à tout moment, où des signes d'activité persistante de la maladie.. Dans ces « formes de bon pronostic » en échec, un autre traitement immunosuppresseur devra être proposé, a priori par des bolus de cyclophosphamide.
- *Rechute* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite. Le BVAS présente un nombre de points supérieur à ce qu'il était en rémission. La rechute doit être documentée. L'élévation isolée du titre des ANCA (PAM et SCS) ou des éosinophiles (SCS) ne peut être considérée comme signant une rechute.
 - *Rechute majeure* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner

une insuffisance ou une destruction d'organe (atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire en particulier).

- *Rechute mineure* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite n'engageant pas le pronostic vital ni susceptible d'entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe.

- **Les critères d'efficacité secondaires sont :**

- Nombre d'événements secondaires et leur sévérité dans chaque groupe, notamment infectieux.
- Nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes.
- Mortalité dans chaque groupe.
- Nombre et gravité des séquelles dans chaque groupe
- Nombre d'événements mineurs dans chaque groupe (il s'agit des rechutes de brève durée répondant à un ajustement modeste du traitement préalablement institué, selon les règles mentionnées dans le protocole détaillé (voir § 2.4)).
- Dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à dix mois de la fin du traitement d'entretien.
- L'évolution des ANCA et du taux de lymphocytes B CD19+ circulants dans les 2 bras de traitement et leur corrélation avec les événements cliniques.
- On analysera au sein de chaque groupe la répartition des événements selon leur gravité et on les attribuera au médicament et à son mode d'administration et/ou à la sévérité de la maladie.

8 EVALUATION DE LA SECURITE

8.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

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

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

- **Définition d'un événement ou effet indésirable grave (EIG)** : Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de

la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

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

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

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

- **Fait nouveau** : Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

8.2 Méthodes et calendrier

8.2.1 Comité scientifique

Le comité scientifique de l'étude MAINRITSAN 2 sera constitué au moins des cliniciens initiateurs du projet : Pr Loïc Guillevin et Dr Pierre Charles, du biostatisticien en charge du projet ; Pr Philippe Ravaud, du Dr Alfred Mahr, du Dr Xavier Puéchal, du Pr Luc Mouthon et des représentants du promoteur (chef de projet et assistante) et de l'URC (Pr Jean-Marc Tréluyer, chef de projet et ARCs en charge de l'étude) nommés pour cette recherche.

Le Comité scientifique se réunira avant le démarrage de l'étude puis au minimum tous les 6 mois. La réunion du Comité scientifique sera l'occasion de réaliser un état des lieux de l'avancement de l'essai, et de fournir une rétro-information à chacun des participants des centres d'inclusion.

Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de l'essai, le respect du protocole. Il vérifie le respect de l'éthique. Il s'informe auprès de l'URC de l'état d'avancement de l'étude, des problèmes et des résultats.

Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude, notamment :

- les mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'étude,
- les amendements au protocole avant leur présentation au Comité de Protection des Personnes (CPP),
- les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'étude,
- les mesures qui assurent aux personnes participant à l'étude la meilleure sécurité,
- la discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.

Le Comité Scientifique peut proposer de prolonger ou d'interrompre l'étude en cas de rythme d'inclusions trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives.

S'il est proposé de réaliser de nouvelles études biologiques à partir du matériel de l'étude par les personnes y participant et lorsqu'elles n'ont pas été prévues par le protocole, le Conseil Scientifique les étudie et définit les conditions d'accès aux données et les règles de publication des résultats.

En matière de surveillance de la tolérance des produits de l'essai ou de la stratégie thérapeutique, le Conseil Scientifique prend connaissance du rapport annuel de Sécurité destiné à l'autorité de santé compétente et au Comité de Protection des Personnes. Il prend également connaissance des événements indésirables graves transmis au Promoteur entre 2 réunions.

8.2.3 Comité d'adjudication des rechutes

Un comité indépendant composé du Professeur Olivier FAIN (Service de médecine interne, Hôpital Jean Verdier, Bondy), du Docteur Olivier LIDOVE (Service de médecine interne, Hôpital la Croix Saint Simon, Paris) et du Docteur Jean-Emmanuel KAHN (Service de médecine interne, Hôpital Foch, Suresnes) se réunira une fois à la fin du suivi des patients et évaluera les rechutes en aveugle du bras de traitement.

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

8.3.1 Evènements indésirables non graves (EI) :

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

L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments

cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

8.3.2 Evènements indésirables graves (EIG) :

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

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves (*cf. annexe VI*) en ligne dans le cahier d'observation électronique de la recherche, les imprime, les date, les signe et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 24 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.4 Conduite à tenir pendant et après l'étude

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

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

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 sera réalisée en intention de traiter. Tous les patients randomisés seront analysés et chaque patient sera analysé dans le groupe dans lequel il a été randomisé, quelle que soit le traitement reçu. Le profil des patients sélectionnés et leur suivi effectif au cours de l'essai sera réalisé en accord avec le « CONSORT statement ». 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,
- Durée du traitement,
- Nombre de visites,
- Observance.

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, minimum et maximum. En cas de variables quantitatives à comportement asymétrique, elles seront présentées avec leur médiane et l'intervalle interquartile (25ème percentile- 75ème percentile).

Une stratification est prévue selon qu'il s'agit d'une première poussée (2/3 des patients à inclure) ou d'une rechute (1/3 des patients à inclure, en se fondant sur le taux de rechute de 30-50% habituellement observé au cours des vascularites associées aux ANCA).

Analyse principale : la comparaison des deux modalités de traitement sera effectuée à l'aide de courbes de survie établies entre la date de début du traitement d'entretien et la date de la rechute éventuelle (méthode de Kaplan Meier). On estimera le taux de rémission de façon ponctuelle et par intervalle de confiance à 95%. La différence sera estimée selon la méthode du log-rank. Les patients sans critères de jugement seront considérés comme des échecs.

Analyses secondaires :

- Le nombre d'effets secondaires (et leur gravité) dans chaque groupe sera comparé par un test non paramétrique de Mann Whitney.
- Le pourcentage de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes sera comparé par un test du Khi deux (ou un test de Fisher selon les effectifs).
- La mortalité dans chaque groupe sera étudiée à l'aide d'un test du log rank.
- La dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à 10 mois de la fin du traitement d'entretien sera comparée par un test non paramétrique de Mann Whitney.

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. L'ensemble des versions sera conservé dans le dossier de l'étude.

9.2 Nombre de patients / sujets nécessaires

Nous faisons l'hypothèse dans notre étude d'un taux de rechute durant le traitement d'entretien à dose fixe égal à 35% et l'hypothèse d'une réduction absolue de 20% de ce risque, c'est à dire 15% de rechute dans le bras rituximab selon les paramètres biologiques. En partant d'une hypothèse statistique de bilatéralité, avec une puissance de 80%, et un risque alpha de 5%, 81 sujets par bras seront nécessaires pour conduire cette analyse.

9.3 Faisabilité

Cet objectif est réalisable en moins de 3 ans, en mobilisant l'ensemble des centres participant depuis de nombreuses années au GFEV, ainsi que ceux identifiés comme centres de compétences et de recours dans le cadre du plan national maladies rares, 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).

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 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. 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, ATI, boulevard 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 les médecins investigateurs de l'étude à l'hôpital Cochin, dans le Pôle de Médecine du Pr. Guillevin.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité (ARCs), les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux études) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux études, 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 non identifiantes.

11. 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 conformes à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques en vigueur.

11.1 Procédures de monitoring

L'étude MAINRITSAN 2 a un niveau de risque C.

Le niveau de monitoring correspondant est le suivant :

- Vérification des consentements,
- Monitoring : dossiers sources, critères d'éligibilité, critère d'évaluation principal et critères secondaires, traitement, respect du calendrier de suivi,
- Surveillance des EI, 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.

Les centres, susceptibles d'inclure en priorité, seront ouverts avant le début des inclusions. Les autres centres seront ouverts au fur et à mesure de la recherche, dès signalement d'un patient potentiel.

- Lors des visites suivantes, 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 collaborateurs 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 M28 du dernier patient inclus) : impression des cahiers d'observation et archivage des documents de la recherche.

11.2 Transcription des données dans le cahier d'observation

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

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

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code d'identification alphanumérique, comprenant notamment 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.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES

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

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

12.1 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.

12.2 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

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

12.3 Modifications

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

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

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

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci sur l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en 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 d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et d'une demande d'avis du CPP.

12.4 Déclaration CNIL

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

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

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

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR-001 simplifiée.

12.5 Note d'information et Consentement éclairé

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte 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 du médecin investigateur.

12.6 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit par l'investigateur coordonnateur, le responsable scientifique, 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.

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

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

Cet archivage indexé comporte :

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

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

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Assurance

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

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

14.2 Engagement de responsabilités

Chaque investigateur principal 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) daté et signé par l'investigateur principal de chaque centre participant sera remis au représentant du promoteur.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

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

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement et à la rédaction des résultats. Les médecins investigateurs ayant inclus des patients feront ensuite partie des auteurs dans l'ordre croissant du nombre de patients effectivement inclus dans l'étude et selon le nombre d'auteurs autorisés par le journal sollicité. Le dernier auteur sera le GFEV. Les autres investigateurs seront cités en Appendice de l'article.

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

apparaître dans l'adresse des auteurs. L'URC/CIC Cochin-Necker et le DEC-AGEPS seront cités dans les remerciements.

ANNEXES

Annexe I : Références bibliographiques

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992 mars 15;116(6):488–98.
2. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 2003 juill 3;349(1):36–44.
3. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 août;62(8):1166–73.
4. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000 mai;43(5):1021–32.
5. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997 déc;40(12):2187–98.
6. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001 mars;44(3):666–75.
7. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000 juill;93(7):433–9.
8. Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J. Autoimmun.* 1993 avr;6(2):207–19.
9. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008 janv;58(1):308–17.
10. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991 oct;40(4):757–63.
11. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 juill;18(7):2180–8.

12. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum.* 1999 déc;42(12):2666–73.
13. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2008 déc 25;359(26):2790–803.
14. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 déc 1;304(21):2381–8.
15. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, Tervaert JWC, Hall C, Heinzl P, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juill;68(7):1125–30.
16. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 mars;43(3):315–20.
17. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002 oct;41(10):1126–32.
18. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquieres G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007 nov;67(9):1343–6.
19. Csernok E, Trabandt A, Müller A, Wang GC, Moosig F, Paulsen J, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum.* 1999 avr;42(4):742–50.
20. Wong CF. Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 janv;22(1):32–6.
21. van der Geld YM, Stegeman CA, Kallenberg CGM. B cell epitope specificity in ANCA-associated vasculitis: does it matter? *Clin. Exp. Immunol.* 2004 sept;137(3):451–9.
22. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2002 oct;110(7):955–63.
23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32.

24. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–20.
25. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2836–40.
26. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):180–7.
27. Aries PM. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005 nov;65(7):853–8.
28. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1432–6.
29. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1 Suppl 44):S23–7.
30. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009 juill;60(7):2156–68.
31. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009 mai;60(5):1540–7.
32. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005;257(6):540–8.
33. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):262–8.
34. Bussone G, Kaswin G, de Menthon M, Delair E, Brézin AP, Guillevin L. Macular oedema following rituximab infusion in two patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):90–2.
35. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999 mars;42(3):421–30.
36. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996 janv;75(1):17–28.

37. Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, Gayraud M, Casassus P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore)*. 2002 janv;81(1):27–40.
38. 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.

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 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 âgés de moins 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 un syndrome lympho-cutanéomuqueux. *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** et 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 atteindre 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.

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

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

10. Autre atteinte spécifique
 Préciser :.....

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

Annexe IV – Traitement d’induction : décroissance des corticoïdes selon le protocole CORTAGE

Les malades recevront une corticothérapie, comportant initialement 1 à 3 bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/j), relayés par une corticothérapie orale (prednisone) selon le schéma ci-dessous :

Prednisone à la dose initiale de 1mg/kilo/jour pendant 21 jours.

Puis la corticothérapie sera diminuée de 5 mg par semaine jusqu'à la dose de 30 mg par jour.

La dose de 30 mg sera maintenue pendant 3 semaines puis la décroissance reprendra par paliers de 2,5 mg tous les 5 jours jusqu'à atteindre 15 mg/jour.

A partir de 14 mg/j de prednisone, le patient diminuera la corticothérapie de 1mg tous les 10 jours jusqu'à 5 mg, dose poursuivie pour une durée totale de 2 ans de corticothérapie.

Le clinicien a la possibilité d'adapter la corticothérapie par palier de 5 mg en fonction de l'évolution clinique et ou biologique.

Annexe V - Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament

Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un Médicament (Art. R. 1123-54 du Code de la Santé publique)		ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS	
MAINRITSAN 2		Codes projet : P110146 – EUD2012-001933-66	Risque de la Recherche : C CSI / DSMB : Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>
TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA. COMPARAISON D'UNE STRATEGIE CLASSIQUE D'ADMINISTRATION SEQUENTIELLE PROGRAMMEE DU RITUXIMAB CONTRE UNE STRATEGIE DE PRESCRIPTION DU RITUXIMAB " A LA DEMANDE ", APRES MISE EN REMISSION PAR CORTICOIDES ET CYCLOPHOSPHAMIDE OU METHOTREXATE OU RITUXIMAB. ETUDE PROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, CONTROLEE, RANDOMISEE			
A NE PAS NOTIFIER AU PROMOTEUR Evénements recensés dans le protocole comme ne devant pas être notifiés mais qui pourront être recueillis dans le cahier d'observation (CRF)		A NOTIFIER SANS DELAI AU PROMOTEUR Envoi du formulaire de notification d'EIG par fax au 01 44 84 17 99 et à recueillir dans le CRF	
Evénements pouvant être graves mais non liés au Rituximab.	Effets Indésirables (EI) Non Graves ATTENDUS Connus pour être liés au <i>Rituximab</i> .	Effets Indésirables Graves (EIG) ATTENDUS Rappel : seuls les EIG directement liés au <i>Rituximab</i> sont à notifier au promoteur.	Effets Indésirables Graves (EIG) INATTENDUS (SUSARs)
Description : - Hospitalisation programmée pour le suivi de la maladie - Hospitalisation programmée pour une pathologie connue avant l'inclusion et non aggravée depuis l'inclusion dans l'étude	Description - EI liés au Rituximab (cf RCP du Mabthéra® – partie relative à la Polyarthrite rhumatoïde) Infections et infestation Infections des voies respiratoires hautes ou basses (grades 1 et 2) Infections des voies urinaires basses (grades 1 et 2) Bronchite (grades 1 et 2) Sinusite (grades 1 et 2) Gastroentérite (grades 1 et 2) Pied d'athlète Affections hématologiques et du système lymphatique Neutropénie (y compris celle tardive) (grades 1 et 2)	Description - EI liés au Rituximab (cf RCP du Mabthéra® – partie relative à la Polyarthrite rhumatoïde) Infections dont certaines d'issues fatales et infestation Infections des voies respiratoires hautes et basses (y compris les pneumonies) (grades 3 et 4) Infections des voies urinaires (grades 3 et 4) Bronchite (grades 3 et 4) Sinusite (grades 3 et 4) Gastroentérite (grades 3 et 4) LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) pouvant être d'issue fatale). Réactivation d'hépatite B (comprenant des cas d'évolution fatale) Affections hématologiques et du système lymphatique Neutropénie (y compris celle tardive) grades 3 et 4 (<1000 - 500/mm ³ ou <1.0 - 0.5 x10e9 /L) pouvant être associée à des infections d'évolution fatale Réaction de type maladie sérique Affections cardiaques Angine de poitrine Fibrillation auriculaire Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde Flutter auriculaire	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 6- Evénement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser) ATTENTION : toute découverte d'une GROSSESSE au décours d'une recherche biomédicale doit être immédiatement déclarée au promoteur et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement.

Mainritsan2_grille-vigilance_20120817_DRCD

	<p>Affections du système immunitaire et Troubles généraux et anomalies au site d'administration Réactions liées à la perfusion (grades 1 et 2)</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypercholestérolémie (grades 1 et 2)</p> <p>Affections du Système nerveux Céphalées (grades 1 et 2) Paresthésies (grades 1 et 2) Migraine Etourdissement Sciatique</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous cutané Alopécie</p> <p>Affections psychiatriques Anxiété (grades 1 et 2) Dépression (grades 1 et 2)</p> <p>Affections gastro-intestinales Dyspepsie (grades 1 et 2) Diarrhée (grades 1 et 2) Reflux gastro-oesophagien (grades 1 et 2) Ulcération buccale Douleur abdominale haute (grades 1 et 2)</p> <p>Affections musculo-squelettiques Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires (grades 1 et 2) Arthrose (grades 1 et 2) Bursite</p> <p>Investigations Diminution des taux d'IgM Diminution des taux d'IgG</p>	<p>Affections du système immunitaire et Troubles généraux et anomalies au site d'administration Réactions liées à la perfusion (grades 3 et 4) pouvant être d'issue fatale</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypercholestérolémie (grades 3 et 4 : >400 - 500 mg/dL ou >10.34 -12.92 mmol/L)</p> <p>Affections du Système nerveux Céphalées (grade 3) Paresthésies (grade 3)</p> <p>Affections psychiatriques Anxiété (grades 3 et 4) Dépression (grades 3 et 4)</p> <p>Affections gastro-intestinales Dyspepsie (grade 3) Diarrhée (grades 3 ou 4) Reflux gastro-oesophagien (grade 3) Doleur abdominale haute (grade 3)</p> <p>Affections musculo-squelettiques Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires (grade 3) Arthrose (grade 3)</p> <p>Il n'est pas possible d'exclure le risque de développer des tumeurs solides</p> <p>- Et liés aux procédures de la recherche Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour une poussée ou une rechute de la maladie</p>	
<p>Nom, prénom et signature de l'investigateur coordonnateur : Dr Pierre CHARLES Date : 22/08/2012</p>	<p>Nom, prénom et signature du responsable de l'URC : Pr Jean-Marc TRELUYER Date : 27/08/2012</p>	<p>Nom, prénom et signature du référent projet : EVACHE Date : 22/08/12</p>	<p>Nom, prénom et signature du responsable Vigilance : P. H. BOUTELLE Date : 02/10/12</p> <p>Nom, prénom et signature du coordonnateur médical : CHASSAN Date : 02/10/12</p>

Mainritsan2_grille-vigilance_20120817_DRCD

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

Tableau si patient dans le bras « RTX selon la biologie »

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	J/M	Dose/24h	Date de l'injection	Heure de début	Heure de fin	Causalité* (1,2,3 ou 4)
Rituximab	J0		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M3		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M6		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M9		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M12		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M15		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	
Injection de Rituximab Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	M18		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ min	_ _ _ _ min	

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

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

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

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

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

8) Date de disparition : |_|_| |_|_| |_|_|_| et heure de disparition : |_|_| |_|_|
 jj mm aaaa hh min

9) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non oui *Si oui, préciser* :

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

11) Traitements de la Recherche Biomédicale :

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

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

Récidive après ré-administration : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

12) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente
- au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie
- aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____

Date : |_|_|_|_|_| Tampon du service : _____ Nom de l'Investigateur : _____ Signature :

Nom et fonction du Notificateur : _____ Téléphone : _____ Signature :

Annexe VII – Règles de réinjection du rituximab dans le bras « réinjection selon les paramètres biologiques »

1) Patient ayant des ANCA positifs au moment du traitement de la poussée et des ANCA négatifs au moment de la randomisation :

- injection :
- en cas de repositivation des ANCA (ANCA supérieurs à la normale du laboratoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³

2) Patient ayant des ANCA négatifs au moment du traitement de la poussée et des ANCA négatifs au moment de la randomisation (ces patients sont inclus dans l'étude):

- injection :
- en cas d'apparition d'ANCA (ANCA supérieurs à la normale du laboratoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³ (en pratique, seuls les CD19 permettront de décider ou non de la réinjection dans ce bras).

3) Patients ayant des ANCA toujours positifs au moment de la randomisation :

- injection :
- si le titre des ANCA augmente d'au moins 2 dilutions en immunofluorescence (recherche non obligatoire)
- ou si le titre double (au moins) en ELISA (recherche obligatoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³

Dans cette situation, l'augmentation du titre des ANCA peut s'observer sur plusieurs visites :
Par exemple : Pr3 20 UI puis 3 mois plus tard 30 UI (taux x 1,5 par rapport à la dernière visite : pas d'injection) puis 3 mois plus tard 50 UI (taux x 1,67 par rapport à la dernière visite mais x 2,5 par rapport à la précédente : injection dans ce cas).

Dans cette situation, la recherche des ANCA doit TOUJOURS se faire dans le même laboratoire sinon ces règles n'ont plus de sens.

Ces règles ont été obtenues par consensus entre les investigateurs et plusieurs immunologistes (CHU Cochin, Necker, Lyon, Nantes, Rennes, Lille, Rouen, Nice)

4) Patients ayant des CD19 > 0 / mm³ à chaque visite :

Injection à chaque visite (tous les 3 mois)

Addendum au protocole : liste des centres, en date du 12/08/2013 – modification substantielle n°5 -

N° centre	Nom du centre	Civilité	Nom	Prénom	Service	Adresse 1	CP	Ville
001	HOPITAL COCHIN	Professeur	GUILLEVIN	Loïc	Médecine Interne	27, rue du Faubourg Saint Jacques	75014	PARIS
002	HOPITAL NORD MARSEILLE	Docteur	BAGNERES	Denis	Service de Médecine Interne et Gériatrie	Chemin des Bourrely	13015	MARSEILLE
003	CHU CAEN - HOPITAL COTE DE NACRE	Professeur	BIENVENU	Boris	Médecine Interne	Niveau 18 Avenue de la Côte de Nacre	14033	CAEN cedex 9
004	CENTRE HOSPITALIER SAINT LOUIS LA ROCHELLE	Docteur	GOMBERT	Bruno	Médecine Polyvalente et rhumatologie	Rue du Docteur Schweitzer	17 019	LA ROCHELLE cedex 01
005	HOPITAL BOCAGE	Professeur	BONNOTTE	Bernard	Médecine Interne/ Immunologie	Boulevard du Maréchal de Tassigny	21034	DIJON cedex
006	HOPITAL JEAN MINJOZ	Professeur	MAGY-BERTRAND	Nadine	Médecine Interne	Boulevard Fleming	25 000	BESANCON
007	CHU CAVALE BLANCHE	Docteur	HANROTEL-SALIOU	Catherine	Néphrologie	Bd Tanguy Prigent	29 200	BREST
008	CHU CAVALE BLANCHE	Docteur	DELLUC	Aurélien	Médecine Interne et Pneumologie	Bd Tanguy Prigent	29 200	BREST
009	CHU PURPAN	Professeur	SAILLER	Laurent	Médecine Interne	1 place du Docteur Baylac	31 059	TOULOUSE Cedex 9
010	CHU RANGUEIL	Professeur	CHAUVEAU	Dominique	Néphrologie et Transplantation rénale	1 avenue Jean Poulhès TSA 50032	31059	TOULOUSE Cedex 9
011	HOPITAL HAUT	Professeur	VIALLARD	Jean-François	Médecine Interne	5 avenue de	33604	PESSAC cedex

	L'EVEQUE					Magellan		
012	HOPITAL PELLEGRIN	Docteur	RIGOTHIER	Claire	Néphrologie	Place Amélie Raba-Léon	33076	BORDEAUX cedex
013	HOPITAL SAINT ELOI	Professeur	LE QUELLEC	Alain	Médecine Interne	80, avenue Augustin Fliche	34295	MONTPELLIER cedex 5
014	CENTRE HOSPITALIER DE BEZIERS	Docteur	OZIOL	Eric	Médecine Interne	2 rue Valentin Haüy BP740	34252	BEZIERS Cedex
015	HOPITAL SUD RENNES	Docteur	DECAUX	Olivier	Médecine Interne	16, bd de Bulgarie	35203	RENNES
016	HOPITAL PONCHAILLOU	Professeur	DELAVAL	Philippe	Pneumologie	2 rue Henri Le Guillou	35033	RENNES CEDEX 9
017	HOPITAL BRETONNEAU	Docteur	DIOT	Elisabeth	Médecine Interne	2, boulevard Tonnellé	37044	TOURS CEDEX 9
018	HOPITAL TROUSSEAU	Professeur	MULLEMAN	Denis	Rhumatologie	Avenue de la République Chambray-lès-Tours	37170	CHAMBRAY-LES-TOURS
019	HOPITAL CHU GRENOBLE	Docteur	CARRON	Pierre-Louis	Néphrologie	BP 217	38043	GRENOBLE
020	GROUPE HOSPITALIER MUTUALISTE DE GRENOBLE	Docteur	VINZIO	Stéphane	Médecine Interne	8, rue du Dr Calmette	38028	GRENOBLE
021	CENTRE HOSPITALIER PIERRE OUDOT	Docteur	FABRE	Marc	Médecine Interne	30 avenue du Medipôle	38 317	BOURGOIN JALLIEU
022	CH DAX	Docteur	LIFERMANN	François	Médecine Interne	Boulevard Yves du manoir BP323	40107	DAX Cedex
023	HOPITAL HOTEL DIEU	Professeur	HAMIDOU	Mohamed	Médecine Interne	1, place Alexis Ricordeau BP 1005	44093	NANTES CEDEX 01

024	HOPITAL CHU ANGERS	Professeur	SUBRA	Jean-François	Néphrologie	4, rue Dominique Larrey	49933	ANGERS cedex 9
025	HOPITAL CHU ANGERS	Docteur	BEUCHER	Anne-Bérangère	Médecine Interne	4, rue Dominique Larrey	49933	ANGERS CEDEX 9
026	HOPITAL ROBERT DEBRE	Professeur	PENNAFORTE	Jean-Loup	Unité Médecine Interne	Avenue du Général Koenig	51092	REIMS cedex
027	HÔPITAL CENTRAL NANCY	Professeur	DR DE KORWIN	Jean-Dominique	Médecine Interne et Médecine Générale	29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny	54 035	NANCY
028	CH ST NICOLAS VERDUN	Docteur	BINDI	Pascal	Médecine Interne/ Néphrologie	2 rue d'Anthouard	55107	VERDUN Cedex
029	HOPITAL BRETAGNE ATLANTIQUE	Docteur	GODMER	Pascal	Médecine Interne	CH Bretagne Atlantique de Vannes	56017	VANNES cedex
030	HOPITAL Ste BLANDINE METZ	Docteur	MAURIER	François	Médecine Interne	3, rue du Cambout	57045	METZ cedex 1
031	HOPITAL ALBERT CALMETTE	Professeur	WALLAERT	Benoit	Pôle des maladies respiratoires	boulevard du Professeur Jules Leclerc	59037	LILLE Cedex
032	HOPITAL CHG VALENCIENNES	Docteur	QUEMENEUR	Thomas	Médecine Interne	Avenue Désandrouin - BP 479	59322	VALENCIENNES cedex
033	HOPITAL GABRIEL MONTPIED	Professeur	AUMAITRE	Olivier	Médecine Interne	58, rue Montalembert	63003	CLERMONT FERRAND cedex 1
034	CHU ESTAING	Professeur	RUIVARD	Marc	Médecine Interne	1 Place Lucie Aubrac	63003	CLERMONT FERRAND
035	HOPITAL CHU PAU	Docteur	DELBREL	Xavier	Médecine Interne/ Rhumatologie	4 bd Hauterive BP 1156	64046	PAU cedex

036	PERPIGNAN	Docteur	SEIBERRAS	Serge	Médecine Interne	20 avenue du Languedoc	66000	PERPIGNAN
037	HOPITAL DE PERPIGNAN	Docteur	VELA	Carlos	Néphrologie	20, avenue du Languedoc	66000	PERPIGNAN
038	HOPITAL CIVIL STRASBOURG	Docteur	ANDRES	Emmanuel	Médecine Interne B	1 porte de l'Hôpital	67091	STRASBOURG cedex
039	HOPITAL CHU HAUTEPIERRE	Professeur	SIBILIA	Jean	Rhumatologie	1 avenue Molière	67098	STRASBOURG cedex
040	HOPITAL CHU HAUTEPIERRE	Docteur	BOURGARIT	Anne	Médecine Interne	1 avenue Molière	67000	STRASBOURG
041	HOPITAL PASTEUR COLMAR	Docteur	FEDERICI	Laure	Médecine Interne	Secrétariat de Médecine D, 39 avenue de la liberté	68000	COLMAR
042	HOPITAL LOUIS PRADEL	Professeur	COTTIN	Vincent	Pneumologie	28, avenue Doyen Lépine	69677	BRON cedex
043	HOPITAL LYON SUD	Docteur	LEGA	Jean-Christophe	Médecine Interne	Pavillon Giraud	69495	PIERRE BENITE cedex
044	CENTRE HOSPITALIER DE CHAMBERY	Docteur	BALLY	Stéphane	Néphrologie-Dialyse	7 square Massalaz	73000	CHAMBERY
045	HOPITAL PITIE SALPETRIERE	Professeur	AMOURA	Zahir	Médecine Interne 2	83, boulevard de l'hôpital	75 013	PARIS
046	HOPITAL GEORGES POMPIDOU	Docteur	KARRAS	Alexandre	Néphrologie	20, rue Leblanc	75908	PARIS cedex 15
047	HOPITAL GEORGES POMPIDOU	Professeur	ISRAEL-BIET	Dominique	Pneumologie	20, rue Leblanc	75908	PARIS cedex 15
048	HOPITAL BICHAT	Professeur	PAPO	Thomas	Médecine Interne	46, rue Henri-Huchard	75018	PARIS
049	HOPITAL BICHAT	Professeur	MEYER	Olivier	Rhumatologie	46, rue Henri-Huchard	75877	PARIS cedex 18
050	HOPITAL TENON	Docteur	BACHMEYER	Claude	Médecine Interne	4, rue de la Chine	75970	PARIS cedex 20

051	HOPITAL TENON	Professeur	CADRANEL	Jacques	Pneumologie	4, rue de la Chine	75970	PARIS cedex 20
052	HOPITAL BOIS GUILLAUME	Professeur	MARIE	Isabelle	Médecine Interne	Pavillon de l'Argillère	76031	ROUEN cedex
053	CENTRE HOSPITALIER DE LA DRACENIE	Docteur	BOUMALLASSA	Ali	Médecine Interne	Route de Montferrat BP249	83300	DRAGUIGNAN
054	HOPITAL CHU AVIGNON	Docteur	GOBERT	Pierre	Néphrologie	305, rue Raoul Follereau	84902	AVIGNON cedex 9
055	CHU POITIERS	Professeur	ROBLOT	Pascal	Médecine Interne	Tour Jean Bernard 2, rue de la Milétrie BP 577	86021	POITIERS
056	HOPITAL ANTOINE BECLERE	Docteur	FIOR	Rénato	Médecine Interne	157, rue de la Porte Trivaux	92140	CLAMART
057	HOPITAL FOCH	Docteur	KAHN	Jean Emmanuel	Médecine Interne	40, rue Worth - BP 36	92151	SURESNES
058	HOPITAL AVICENNE	Docteur	LARROCHE	Claire	Médecine Interne	125, rue de Stalingrad	93009	BOBIGNY
059	HOPITAL JEAN VERDIER	Professeur	FAIN	Olivier	Médecine Interne	Avenue du 14 Juillet	93143	BONDY Cedex
060	HOPITAL HENRI MONDOR	Docteur	LIMAL	Nicolas	Médecine Interne 1	51, av du Maréchal de Tassigny	94010	CRETEIL cedex
061	HOPITAL CHU DE BICETRE	Professeur	MARIETTE	Xavier	Rhumatologie	78, rue du Général Leclerc	94275	LE KREMLIN
062	HOPITAL CHIC CRETEIL	Docteur	DELACROIX	Isabelle	Médecine Interne	40, avenue de Verdun	94010	CRETEIL
063	HOPITAL RENE DUBOS	Docteur	PERTUISET	Edouard	Rhumatologie	6, avenue de l'Ile-de-France	95301	PONTOISE cedex

064	CH SIMONE VEIL	Docteur	SARAUX	Jean-Luc	Médecine Interne	14 rue de Saint Prix	95602	EAUBONNE cedex
065	CH de ROYAN	Docteur	BONNIN	Anthony	Médecine Interne – Unité F	20, avenue Saint-Sordelin Plage	17205	ROYAN cedex
AMENDEMENT N°1								
066	CH PIERRE LE DAMANY	Docteur	VELMANS	Nicolas	Médecine Interne	rue Kergomar	22 300	LANNION
067	HIA BREST	Docteur	PALEIRON	Nicolas	Pneumologie	Rue du Colonel Fontferrier	29 240	BREST Cedex 9
068	HOPITAL SAINT-ANDRE	Docteur	MERCIE	Patrick	Médecine Interne	1, rue Jean Burguet	33 075	BORDEAUX cedex
069	HOPITAL BRETONNEAU	Docteur	RABOT	Nolwenn	Néphrologie	2, boulevard Tonnellé	37 044	TOURS CEDEX 9
070	POLYCLINIQUE COURLANCY	Docteur	DETREE	Frédéric	Rhumatologie	38 bis rue de Courlancy	51 100	REIMS
071	CH BRETAGNE-SUD	Docteur	KOREICHI	Abdeljallil	Rhumatologie	27 rue Docteur Laennec	56 100	LORIENT
072	HOPITAL LARIBOISIÈRE	Docteur	JARRIN	Irène	Médecine Interne	2, rue Ambroise Paré	75 475	PARIS Cedex 10
073	HOPITAL HOTEL-DIEU	Docteur	ASLANGUL	Elisabeth	Médecine Interne	1, place du Parvis Notre-Dame	75 004	PARIS
074	HIA VAL-DE-GRACE	Professeur	CARMOI	Thierry	Médecine Interne	74, boulevard de Port Royal	75 005	PARIS
075	HOPITAL PITIE-SALPETRIÈRE	Docteur	RIGOLET	Aude	Médecine Interne 1	83, boulevard de l'hôpital	75 013	PARIS

076	INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS	Docteur	CHARLES	Pierre	Médecine Interne	42, Boulevard Jourdan	75 014	PARIS
077	HOPITAL BICHAT	Docteur	CRESTANI	Bruno	Pneumologie	46 rue Henri Huchard	75 877	PARIS cedex 18
078	HOPITAL BICHAT	Docteur	DAUGAS	Eric	Néphrologie	46 rue Henri Huchard	75 877	PARIS cedex 18
079	HOPITAL FRANCOIS QUESNAY	Docteur	SACCHI	Antoinette	Médecine Interne/ Gastroentérologie/ Immunologie	2 boulevard Sully	78 201	MANTES LA JOLIE Cedex
080	CH GEORGES RENON	Docteur	BLANCHARD-DELAUNAY	Claire	Médecine Interne	40 Avenue Charles de Gaulle	79 021	NIORT Cedex
081	CHU LIMOGES HOPITAL DUPUYTREN	Professeur	FAUCHAIS	Anne-Laure	Médecine Interne	2 Avenue Martin Luther King	87 042	LIMOGES Cedex
082	HOPITAL AMBROISE PARE	Professeur	HANSLIK	Thomas	Médecine Interne	9 Avenue Charles de Gaulle	92 100	BOULOGNE-BILLANCOURT
083	HOPITAL AMBROISE PARE	Docteur	MOULONGUET-DOLERIS	Luc	Néphrologie	9 Avenue Charles de Gaulle	92 100	BOULOGNE-BILLANCOURT
084	HOPITAL SIMONE VEIL	Docteur	DELAFOSSÉ	Christian	Pneumologie	28, rue du Dr Roux	95 600	EAUBONNE
085	CHU de Fort de France	Docteur	DE BANDT	Michel	Rhumatologie	Niveau 5D BP 632	97 261	Fort de France Cedex
AMENDEMENT N°2								
086	CHU NICE L'ARCHET	Docteur	TIEULIE	Nathalie	Médecine Interne	151, route de Sainte-Antoine	06202	NICE Cedex 03

						de Ginestière BP 3079		
087	HOPITAL MANCHESTER	Docteur	GALEMPOIX	Jean-Marc	Médecine Interne et Maladies Infectieuses	45, avenue de Manchester BP 10900	08011	CHARLEVILLE- MEZIERES Cedex
088	CHU CONCEPTION	Docteur	JOURDE-CHICHE	Noémie	Néphrologie	147, boulevard Baille	13005	MARSEILLE
089	CHU CONCEPTION	Docteur	SCHLEINITZ	Nicolas	Médecine Interne Unité 1	147, boulevard Baille	13005	MARSEILLE
090	HOPITAL LOUIS PASTEUR	Docteur	DAMADE	Richard	Médecine Interne / Rhumatologie	4, rue Claude Bernard BP 30407	28630	LE COUDRAY
091	HOPITAL LOUIS PASTEUR	Docteur	SLEIMAN	Charles	Pneumologie	4, rue Claude Bernard BP 30407	28630	LE COUDRAY
092	HOPITAL DEBRE - CHU REIMS	Docteur	SERVETTAZ	Amélie	Médecine Interne/ maladies infectieuses	Avenue du Général Koenig	51092	REIMS cedex
093	HOPITAL BRABOIS	Docteur	MARTINET	Yves	Pneumologie	Rue du Morvan Bâtiment Philippe Canton	54511	VANDOEUVRE- LES-NANCY
094	HOPITAUX PRIVES DE METZ	Docteur	MANGENOT	Gérard	Néphrologie/ Dialyse	Pôle Saint André 4, rue Chatillon	57000	METZ
095	CHRU GABRIEL MONTPIED	Docteur	TIPLE	Aurélien	Néphrologie/ Dialyse	58, rue Montalembert 1, Avenue de l'Hôpital Metz- Tessy BP 90074	63000	CLERMONT- FERRAND
096	CHR ANNECY	Docteur	DUCRET	Maizé	Néphrologie/ Dialyse	1, Avenue de l'Hôpital Metz- Tessy BP 90074	74374	PRINGY Cedex
097	CHR ANNECY	Docteur	MORATI	Chafika	Médecine Interne / Maladies Infectieuses	1, Avenue de l'Hôpital Metz- Tessy BP 90074	74374	PRINGY Cedex

098	HOPITAL SAINT LOUIS	Professeur	FARGE	Dominique	Médecine Interne	1, avenue Claude-Vellefaux	75010	PARIS cedex 10
099	HOPITAL GEORGES POMPIDOU	Docteur	ARLET	Jean-Benoît	Médecine Interne	20, rue Leblanc	75908	PARIS cedex 15
100	HOPITAL BICETRE	Docteur	LAMBOTTE	Olivier	Médecine Interne	78, rue du Général Leclerc	94275	LE KREMLIN-BICETRE
101	HOPITAL de MEAUX	Docteur	DUNAND	Jean-François	Médecine Interne Rhumatologie	6 -8 rue St Fiacre	77104	MEAUX Cedex
102	CHU LIMOGES - HOPITAL DUPUYTREN	Docteur	BOCQUENTIN	Frédérique	Néphrologie/ Dialyse	2 Avenue Martin Luther King	87042	LIMOGES Cedex
103	CENTRE HOSPITALIER GABRIEL MARTIN	Docteur	ROUSSIN-LARTIGAU	Céline	Médecine Interne / Hépatogastro-Entérologie	38, rue Labourdonnais	97460	ST PAUL DE LA REUNION
MODIFICATION SUBSTANTIELLE N°3								
104	CH FLEYRIAT - BOURG EN BRESSE	Docteur	DUFOUR	Jean-François	Médecine Interne	900, route de Paris	01012	BOURG EN BRESSE Cedex
105	CH SAINT-QUENTIN	Docteur	BRIHAYE	Benoît	Médecine Interne et Polyvalente	Boite postale n°608	02321	SAINT QUENTIN Cedex
106	HOPITAL LACARIN	Docteur	SOULIER GUERIN	Karine	Médecine Interne et Rhumatologie	Boulevard Denière	03200	VICHY
107	CH TROYES	Docteur	FUR	Alain	Médecine Interne et maladies infectieuses	101, Avenue Anatole France	10003	ROYES Cedex
108	CH ANTOINE GAYRAUD - CARCASSONNE	Docteur	MARTIN	Xavier	Médecine Polyvalente	route de Saint-Hilaire	11890	CARCASSONNE cedex 9
109	CH RODEZ	Docteur	BRUN	Natacha	Médecine Interne et Oncologie	Avenue de Bourran	12000	RODEZ
110	HÔPITAL LA TIMONE - MARSEILLE	Docteur	SWIADER	Laure	Médecine Interne	264 rue Saint Pierre	13385	MARSEILLE CEDEX 05

111	CH MARTIGUES	Docteur	MOUCHET	Béatrice	Médecine Interne	3 boulevard des Rouettes BP50248	13698	MARTIGUES CEDEX
112	CH LA ROCHELLE	Docteur	DELBES	Sébastien	Néphrologie et Médecine Interne	rue du Docteur Schweitzer BP 505	17019	LA ROCHELLE
113	CHU BESANCON	Docteur	DUCLOUX	Didier	Néphrologie	1 boulevard Fleming	25000	BESANCON
114	CH DE COURNOUILLE	Docteur	METES	Iona	Néphrologie Hémodialyse	14 bis avenue Yves Thépot BP 1757	29000	QUIMPER
115	CHRU BREST	Docteur	CORNEC	Divi	Rhumatologie	Boulevard Tanguy Prigent	29609	BREST
116	CHU Grenoble	Docteur	BOUILLET	Laurence	Clinique universitaire de Médecine Interne	BP 217	38043	GRENOBLE Cedex 09
117	CHRU LILLE	Docteur	LAMBERT	Marc	Médecine Interne	1 place de Verdun	59037	LILLE Cedex
118	NOUVEL HOPITAL CIVIL	Docteur	POINDRON	Vincent	Médecine Interne et Immunologie Clinique	1 place de l'Hôpital	67091	STRASBOURG Cedex
119	HÔPITAL EDOUARD HERRIOT - LYON	Professeur	NINET	Jacques	Médecine Interne	5 Place d'Arsonval	69437	LYON Cedex 3
120	CENTRE HOSPITALIER DU MANS	Docteur	LABOUS-DERNIS	Emmanuelle	Rhumatologie	194, avenue Rubillard	72037	LE MANS Cedex 9
121	CH SUD ESSONNE - DOURDAN	Docteur	KASSEM	Hassan	Médecine Interne	2, rue du potelet	91410	DOURDAN
122	HOPITAL DELAFONTAINE	Docteur	GAMBIER	Nicolas	Médecine Interne	2, rue du Dr Pierre Delafontaine BP 279	93205	SAINT DENIS Cedex
123	HÔPITAL HENRI MONDOR	Docteur	MATIGNON	Marie- Bénédicte	Néphrologie Transplantation	Avenue du Maréchal de Lattre de	94000	CRETEIL

						Tassigny		
124	HÔPITAL BICÊTRE	Docteur	FRANCOIS	Hélène	Néphrologie	78 rue du Général Leclerc	94270	LE KREMLIN BICÊTRE
125	CHRU FELIX GUYON - SAINT DENIS DE LA REUNION	Docteur	RENOU	Frédéric	Médecine Interne	Allée des Topazes	97405	SAINT DENIS DE LA REUNION
126	GROUPE HOSPITALIER SUD REUNION - SAINT PIERRE	Docteur	FOUCHER	Aurélie	Maladie Infectieuse et Médecine Interne	BP350	97448	SAINT PIERRE
MODIFICATION SUBSTANTIELLE N°4								
127	FONDATION OPHTALMOLOGIQUE A. DE ROTHSCHILD	Docteur	CLAVEL REFREGIERS	Gaëlle	Médecine Interne	25-29, rue Manin	75019	PARIS
128	HOPITAL CROIX ST SIMON	Docteur	LIDOVE	Olivier	Médecine Interne/ Rhumatologie	125, rue d'Avron	75020	PARIS
MODIFICATION SUBSTANTIELLE N°5								
129	HOPITAL ROBERT BISSON	Docteur	GEFFRAY	Loïk	Médecine Interne	4, rue Riger Aimé	14100	LISIEUX
130	CHU LAPEYRONIE	Docteur	MOUSTERDE	Gaël	Rhumatologie	371 avenue du Doyen Giraud	34295	MONTPELLIER
131	CHU NANCY – HOPITAUX BRABOIS	Professeur	FRIMAT	Luc	Néphrologie	Rue du Morvan	54511	VANDOEUVRE-LES-NANCY
132	CHU STRASBOURG – NOUVEL HOPITAL CIVIL	Docteur	CHARLIN	Emmanuelle	Néphrologie et Hémodialyse	1, Place de l'Hôpital	67000	STRASBOURG
133	CH DU MANS	Docteur	CLOSS-PROPHETTE	Fabienne	Médecine Interne	194- avenue Rubillard	72037	LE MANS
134	HOPITAL SAINT LOUIS	Professeur	MAHR	Alfred	Médecine Interne	1 avenue Claude Vellefaux	75475	PARIS
135	CHU POINTE A PITRE	Docteur	CORDEL	Nadège	Médecine Interne et Dermatologie	BP465	97159	POINTE A PITRE

