

# **CORTAGE**

## **Traitement des vascularites nécrosantes à partir de 65 ans**

Version 6 – 19/04/2007

### **Investigateur-coordonateur**

Groupe Français d'Étude des Vascularites

Professeur Loïc Guillevin

Service de Médecine Interne — Hôpital Cochin

27 rue du Faubourg Saint-Jacques — 75014 Paris

Tél. : 33 (0)1 58 41 13 21 – Fax : 33 (0)1 58 41 14 60

Courriels : loic.guillevin@cch.ap-hop-paris.fr groupe.vascularite@cch.ap-hop-paris.fr



### **Promoteur**

AP-HP représentée par la DRCD

Délégation à la Recherche Clinique et au développement

Hôpital Saint-Louis — 1 avenue Claude Vellefaux — 75010 Paris

### **Méthodologie et Monitoring**

Unité de Recherche Clinique de Cochin–Port Royal

Site Tarnier — 89 rue d'Assas — 75006 Paris

Tél. : 01 58 41 11 80 — Fax : 01 58 41 11 83

### **Résumé**

Les vascularites nécrosantes systémiques sont des affections souvent sévères dont la mortalité est particulièrement élevée chez le sujet âgé. Si le traitement corticoïde et immunosuppresseur est efficace, il est aussi pourvoyeur de nombreux effets secondaires lorsque le traitement est prescrit chez le sujet âgé aux doses habituellement administrées chez le sujet jeune. Dans une étude rétrospective, nous avons montré que les effets secondaires étaient observés chez 13 % des patients de moins de 65 ans et chez 68,4% de ceux de plus de 65 ans. La survie à 5 ans était de 85,5 % en dessous de 65 ans et de 69,8 % au delà.

Nous faisons l'hypothèse qu'il est possible de traiter les patients atteints de périartérite noueuse, de polyangéite microscopique, de syndrome de Churg-Strauss ou de granulomatose de Wegener survenant à partir de 65 ans de façon aussi efficace qu'en dessous de 65 ans, tout en diminuant les effets secondaires des traitements, en préservant au mieux la qualité de vie et l'autonomie des patients.

Le traitement "conventionnel" comportant des corticoïdes et souvent des immunosuppresseurs sera comparé à une stratégie thérapeutique utilisant des doses plus faibles de chacun de ces traitements. Dans les 2 bras, un traitement associé par aspirine à faible dose, acide folique et une statine afin de réduire le risque de thromboses et de complications athéromateuses pourra être proposé.

Notre hypothèse est de réduire de 30 % les effets secondaires dans le groupe testé.

Afin de réaliser ce protocole, 49 malades âgés de 65 ans et plus sont nécessaires pour chaque groupe.

---

## INTRODUCTION ET ÉTAT DE LA QUESTION

---

Les vascularites nécrosantes systémiques sont des affections sévères touchant aussi bien les enfants que les sujets les plus âgées. Elles ont encore un pronostic redoutable malgré d'indéniables progrès thérapeutiques qui globalement permettent d'obtenir, tous âges confondus et, pour certaines d'entre elles, une survie proche de 80 % à 5 ans (1).

Sur le plan épidémiologique, on constate que la périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B s'observe plus rarement qu'autrefois (2,3), conséquence d'une meilleure sécurité transfusionnelle et de la politique de vaccination mises en place il y a quelques années. La population âgée qui, du fait de diverses pathologies pouvait être amenée à être transfusée est donc aujourd'hui moins touchée par cette forme de vascularite.

A l'inverse, la polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante qui s'observe plus fréquemment après soixante ans et c'est la vascularite nécrosante la plus fréquemment observée aux cours du 3<sup>ème</sup> et du 4<sup>ème</sup> âge.

Le syndrome du Churg et Strauss est une maladie touchant des sujets plus jeunes bien qu'il ne soit pas exceptionnel de rencontrer aujourd'hui des patients atteints de cette vascularite après 65 ans.

Enfin, la granulomatose de Wegener est en nette augmentation dans notre pays (3,4) et, du fait du vieillissement de la population, cette maladie se rencontre aussi dans les populations les plus âgées.

Le traitement des vascularites nécrosantes repose sur la corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs selon des signes de gravité de la maladie.

Schématiquement, lorsqu'un patient est atteint de périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss ou de polyangéite microscopique il est possible de prescrire le traitement après stratification en fonction de critères pronostiques préalablement établis et validés (5,6).

Le Five Factor Score (6) (tableau 1) est le score le plus facile à appliquer au moment du diagnostic et est aujourd'hui largement adopté par la communauté médicale.

Nous avons montré que, grâce à ce score pronostique, il n'était pas nécessaire d'utiliser d'immunosuppresseurs de première intention chez les patients ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic et que la corticothérapie seule pouvait suffire.

A l'inverse, dès que l'un de ces organes est atteint (score de 1 à 5) il était indispensable de traiter par une association de corticoïdes et d'immunosuppresseur.

**Tableau 1 – Critères pronostiques des vascularites selon le Five Factor Score (FFS) (5).**

- 
- Néphropathie spécifique avec créatininémie > 140 µmol/l.
  - Néphropathie spécifique avec protéinurie > 1 gr/jour.
  - Manifestations digestives.
  - Cardiomyopathie spécifique.
  - Manifestations neurologiques centrales.
- 

Chacun de ces critères est coté 1.

La mortalité à 5 ans des patients atteints de PAN ou de SCS est de 12 % lorsque le FFS = 0, de 26 % lorsque FFS = 1 ( $p < 0,005$ ) et de 46% lorsque FFS = 2 ( $p < 0,0001$ ).

La maladie de Wegener fait exception à la règle puisque, dans sa forme systémique, il est établi depuis plusieurs décennies que la corticothérapie et une immunosuppression soutenue et prolongée sont nécessaires pour obtenir une rémission de la maladie.

Quelque soit la vascularite, toutes les études dont les résultats sont publiés, n'ont pas pris en compte l'âge avancé et, au contraire, les patients âgés de plus de 65 ans sont habituellement exclus des essais thérapeutiques.

Or, le sujet âgé a des spécificités que l'on connaît bien et il est particulièrement exposé à un certain nombre de complications de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs.

Une corticothérapie prescrite à la dose de 1mg/kilo/jour durant 1 mois suivie d'une décroissance lente se complique souvent d'ostéoporose avec tassements vertébraux, fractures du col fémoral, infections, troubles métaboliques, cataracte etc... qui, à cet âge, peuvent entraîner le décès du patient mais aussi détériorer sa qualité de vie et réduire son autonomie.

Quant aux immunosuppresseurs, la cytopénie qu'ils entraînent associée à l'hypogammaglobulinémie favorisée aussi par les corticoïdes, ils sont responsables d'accidents infectieux graves et souvent mortels chez les plus âgés.

Dans une étude préalable (7) 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 ne peuvent laisser le clinicien indifférent d'autant qu'il est vraisemblable que si l'âge inférieur de sélection des patients avait été 75 ans et non pas 65 ans le pourcentage d'effets secondaires s'en serait vraisemblablement trouvé augmenté.

C'est pourquoi, nous pensons qu'il faut totalement revoir la prise en charge des vascularites du sujet âgé et proposer une alternative thérapeutique utilisant les immunosuppresseurs à faible dose pour mieux contrôler la maladie tout en diminuant parallèlement la dose de corticoïde prescrite au malade.

De même, afin de prévenir les complications vasculaires (mal étudiées mais fréquentes dans cette tranche d'âge (1)), l'introduction systématique d'aspirine, d'acide folique et d'une statine pourrait se trouver justifiée. L'aspirine a montré son efficacité antithrombotique. Or on sait que 5% des malades présentant une maladie de Wegener font des thromboses (résultats personnels non publiés). De même, on a montré qu'une hyperhomocystémie était retrouvée dans les premiers jours d'une maladie de Horton non traitée (communication personnelle de M Gonzalez Taboada). Enfin de nombreux travaux montrent que les statines sont à même de diminuer le risque d'accidents vasculaires au cours de nombreuses maladies vasculaires et systémiques et de diminuer l'inflammation (8,9).

Le protocole que nous proposons vise donc à comparer 2 stratégies thérapeutiques : l'une, que nous avons déjà validée et qui est largement utilisée par l'ensemble des cliniciens, à une autre stratégie combinant faibles doses de corticoïdes

et d'immunosuppresseurs. Divers traitements adjuvants (aspirine, acide folique, statine) seront administrés dans les 2 groupes.

La stratégie conventionnelle comprendra corticothérapie et/ou corticoïdes + immunosuppresseurs selon les schémas thérapeutiques déjà publiés (1, 10, 11, 12, 13, 14). L'autre schéma de traitement associera une corticothérapie à dose totale plus faible et une immunosuppression à dose plus faible que d'usage. Notre but n'est pas, dans un premier temps, de tester, un par un, les divers traitements faisant partie de notre proposition thérapeutique, ni de tester pour chacun la dose optimale à donner mais d'orienter le traitement vers une proposition globale qui pourrait déboucher sur une nouvelle stratégie thérapeutique conduisant à un saut qualitatif majeur dans la prise en charge des patients. Cette attitude pragmatique permettra de répondre rapidement à un objectif clair de réduction de la mortalité et de la morbidité, y compris en termes de qualité de vie et d'autonomie.

---

## PROTOCOLE DE TRAITEMENT

---

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et randomisée.

### OBJECTIFS

#### • Objectif principal

Réduire de 30% la morbidité à 3 ans du traitement des vascularites nécrosantes survenant chez les malades de 65 ans ou plus.

#### • Objectifs secondaires

- Analyser les facteurs responsables de morbidité et de mortalité, ainsi que la qualité de vie et l'autonomie des patients.
- Comparer l'efficacité des deux stratégies thérapeutiques (en terme de contrôle de la vascularite, de poussée et de rechute).

### CRITERES D'INCLUSION

- Les vascularites nécrosantes suivantes, avec ou sans ANCA : périartérite noueuse, polyangéite microscopique (tableau 2), syndrome de Churg et Strauss (tableau 3), granulomatose de Wegener (tableau 4).
- Patient diagnostiqué depuis moins d'un mois.
- Age supérieur ou égal à 65 ans (dans l'année civile des 65 ans), sans limite d'âge supérieur.

- Vascularite nécrosante systémique avec ou sans critères de sévérité selon le score FFS.
  - **Les patients ayant déjà reçu un premier bolus de cyclophosphamide, à la dose de 500 mg ou 500 mg/m<sup>2</sup>, indifféremment, peuvent encore être inclus dans l'étude.**
- Radiographie thoracique anormale : nodules (excavés ou non), infiltrats fixés
  - Sédiment urinaire : Hématurie microscopique (>5 hématies par champs) ou cylindres hématuriques dans les urines
  - Inflammation granulomateuse à la biopsie : Anomalies histologiques montrant une inflammation granulomateuse de la paroi d'une artère ou siégeant dans une zone péri ou extravasculaire (artère ou artériole).

**Tableau 2 - Periarterite noueuse.  
Critères de l'American College of Rheumatology (1990).**

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2% et une spécificité de 86,6%.

- Amaigrissement > 4 kg.
- Livedo reticularis.
- Douleur ou sensibilité testiculaire.
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs.
- Mono- ou polyneuropathie.
- Pression diastolique > 90 mmHg.
- Insuffisance rénale (urée > 400 mg/l ou créatinémie > 15 mg/l) .
- Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs).
- Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales) .
- Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle.

**Tableau 3 - Syndrome de Churg et Strauss.  
Critères de l'American College of Rheumatology. (1990)**

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7 %.

- Asthme.
- Eosinophilie sanguine > 10 %.
- Mono- ou polyneuropathie.
- Infiltrats pulmonaires labiles.
- Douleur ou opacité sinusienne.
- Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie.

**Tableau 4 - Granulomatose de Wegener.  
Critères de l'American College of Rheumatology. (1990)**

- Inflammation nasale ou orale : Développement de douleurs ou d'ulcères buccaux, ou de jetage nasal sanglant ou purulent

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Autres vascularites et en particulier les vascularites non nécrosantes.
- Vascularites induites par un virus et pour lesquelles un traitement spécifique devrait être proposé.
- Rechute de vascularite.
- Malade préalablement traité depuis plus d'un mois.
- Cancer évolutif (les antécédents de cancer(s) ne sont pas des critères d'exclusions dans ce protocole). En cas de cancer de la prostate contrôlé par la thérapie, les malades pourront participer à l'étude.
- Refus de consentement.
- Patient dément ou non habilité, pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé.
- Infection évolutive.
- Les traitements hypolipémiants par fibrates ne sont pas des critères d'exclusion car cette famille de médicaments n'a pas montré son efficacité pour réduire la mortalité des patients. Ils devront si possible et en l'absence de contre-indication être remplacés par une statine.

**- Les patients ayant reçu plus d'un bolus de cyclophosphamide à la dose de 500 mg ou 500 mg/m<sup>2</sup>, ou un (ou plusieurs) bolus à une posologie supérieure ne peuvent pas être inclus.**

## CRITÈRES DE JUGEMENT

- Critère de jugement principal : réduction de 30 % des événements (soit 40 % au lieu des 70 % retrouvés dans l'étude de L. Mouthon et al.) dans les 3 premières années de suivi de chaque patient. On entend par événement l'ensemble des effets secondaires des traitements (infection, accidents cardio-vasculaires, diabète nécessitant un traitement ou coma diabétique, hémopathie, myopathie cortisonique...) et les décès liés ou favorisés par le traitement (par exemple une per-

foration digestive peut très bien être liée à une poussée de vascularite et compliquée et/ou associée à une septicémie).

- On analysera au sein de chaque groupe :
- la répartition des événements selon leur gravité et on tâchera de les attribuer à tel ou tel médicament et/ou à la sévérité de la maladie,
- l'évolution de la qualité de vie et de l'autonomie des patients,
- l'efficacité des 2 stratégies thérapeutiques en terme de contrôle de la vascularite (poussée, rechute, rémission telles qu'elles sont définies plus loin), contrôle qui sera apprécié également par le BVAS.

## DÉROULEMENT DU PROTOCOLE

### **Le premier bras est le schéma conventionnel. Il est intitulé bras A.**

Ce schéma est celui que nous utilisons actuellement dans l'ensemble de nos protocoles prospectifs. Il est fondé sur le diagnostic et la sévérité de la maladie.

#### **Corticoïdes**

Les malades satisfaisant aux critères d'inclusion et ne présentant pas de critères d'exclusion 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 :

- à partir de J4 :  
1 mg/kg/j (X 3 semaines avec les 3 bolus),
- à partir de J22 : 0,75 mg/kg/j (x 3 semaines),
- à partir de J43 : 0,5 mg/kg/j (x 2 semaines),
- à partir de J57 (début S9) :  
0,42 mg/kg/j (x 4 semaines),
- à partir de J85 (début S13) :  
0,33 mg/kg/j (x 4 semaines),
- à partir de J113 (début S17) :  
0,29 mg/kg/j (x 4 semaines).

Durant cette période, la dose de corticoïdes ne sera pas inférieure à 15 mg/j.

- Début du 6ème mois (M6, S21, J141) :  
0,25 mg/kg/j (x 4 semaines).
- Début du 7ème mois (M7, S25, J169) :  
0,21 mg/kg/j (x 12 semaines).
- Début du 10ème mois (M10, S37, J253)  
et jusqu'au 12ème mois inclus: 0,17 mg/kg/j  
(x 12 semaines).

On diminuera ensuite la posologie quotidienne de 1 mg/mois jusqu'à 5 mg/j, dose qui sera maintenue 8 semaines.

Durant les mois suivants, on diminuera la posologie quotidienne de 1 mg tous les 2 mois jusqu'à l'arrêt du traitement. Dans ce bras de traitement, la dose totale de corticoïdes, pour un poids initial de 60 kgs est de 8,3 grammes (hors bolus initiaux).

#### **Immunosuppresseurs**

##### **• PAN et SCS ne présentant pas de critères de mauvais pronostic**

Le traitement immunosuppresseur n'est pas indiqué d'emblée dans ce groupe. Les immunosuppresseurs ne seront prescrits qu'en cas de corticodépendance au dessus de 20 mg/jour, d'échec ou de rechute.

Les critères définissant la corticodépendance, l'échec et la rechute sont les suivants :

- corticodépendance et échec : persistance ou réapparition des manifestations cliniques et biologiques de la maladie ne permettant pas de diminuer la dose de corticoïdes en dessous du niveau de 20 mg/j de prednisone. Seule la persistance ou la majoration des mêmes manifestations qu'initialement pourra être prise en considération pour définir la corticodépendance (persistance ou réapparition du syndrome inflammatoire par exemple). L'apparition d'une nouvelle manifestation clinique est considérée comme un échec. La persistance ou la réapparition des ANCA n'est pas considérée comme un élément de rechute ou de dépendance et ne servira pas à l'adaptation thérapeutique.

- rechute : réapparition des anciens symptômes ou apparition de nouveaux symptômes cliniques de PAN.

##### **• PAN et SCS présentant des critères de mauvais pronostic**

Une immunosuppression est systématiquement prescrite dès le moment du diagnostic et sera obtenue par le cyclophosphamide en bolus, à la dose de 0,5 gr/m<sup>2</sup> à J1, J15, J29, puis toutes les 4 semaines. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/min (mesure biologique ou par la formule de Cockcroft), la dose calculée de cyclophosphamide sera diminuée de 20%. Une hydratation suffisante préalable est nécessaire, en association avec la prescription de mesna (cf. annexe 1 « Schéma d'administration des bolus de cyclophosphamide »). Au bout de 6 mois environ (délai d'obtention de la rémission + 3 bolus de cyclophosphamide de consolidation – maximum 12 bolus), le malade recevra de l'azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j. En cas d'intolérance ou de contre-indication à l'azathioprine, le malade pour-

ra être traité par méthotrexate (0,25 mg/kg/semaine) ou mycophénolate mofétil (2gr/jour). La durée du traitement d'entretien sera de 18 mois (cf. annexe 2).

• **Vascularites ANCA + (granulomatose de Wegener et polyangéite microscopique)**

Tous les malades recevront simultanément une immunosuppression par le cyclophosphamide en bolus prescrit à la dose de 0,5 g/m<sup>2</sup> à J1, J 15 et J29. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/min (mesure biologique ou par la formule de Cockcroft), la dose calculée de cyclophosphamide sera diminuée de 20%. Une hydratation suffisante préalable est nécessaire, en association avec la prescription de mesna. Ultérieurement le bolus sera délivré toutes les 3 semaines jusqu'à rémission, plus 3 bolus de consolidation – maximum 12 bolus. Puis un traitement d'entretien par azathioprine, ou méthotrexate ou mycophénolate mofétil sera institué pendant 18 mois (cf. annexe 2).

**Le second bras est le schéma à évaluer. Il est intitulé bras B.**

**Corticothérapie**

Tous les patients reçoivent le schéma suivant : 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 l'arrêt du traitement.

Dans ce bras de traitement, la dose totale de corticoïdes, pour un poids initial de 60 kgs est de 5,2 grammes (hors bolus éventuel de méthylprednisolone) (tableau 5).

Le clinicien a le droit d'adapter la corticothérapie par palier de 5 mg en fonction de l'évolution clinique et ou biologique. Si l'état du malade justifie une augmentation plus forte de la corticothérapie pour une période supérieure à 14 jours, le bras thérapeutique sera interrompu et considéré comme un échec.

Il est conseillé dans le bras B de ce protocole de ne pas effectuer de bolus de méthylprednisolone avant la mise sous prednisone orale, ou d'en limiter le nombre et la dose, par exemple à 1 seul bolus initial de 500mg. Toutefois, des bolus de méthylprednisolone à la dose maximale de 15

mg/kg/j et sans dépasser 3 bolus au maximum sont autorisés initialement, avant le passage à la prednisone par voie orale, selon l'appréciation du médecin en charge du patient.

La corticothérapie devra être arrêtée au bout de 300 jours environ.

Seuls les patients atteints de syndrome de Churg et Strauss pourront recevoir une corticothérapie au long cours autour de 5 à 7 mg/jour de prednisone pour contrôler la maladie asthmatique.

**Tableau 5 - Dose de corticoïdes selon le bras d'inclusion dans le protocole. Exemple pour un poids initial de 60 kgs.**

<b>BRAS A</b>			
<i>Jours</i>		<i>Dose/J</i>	<i>Dose/période</i>
1 à 21	(3S)	60	1260
22 à 42	(3S)	45	945
43 à 56	(2S)	30	420
57 à 84	(4S)	25	700
85 à 112	(4S)	20	560
113 à 140	(4S)	17,5	490
141 à 168	(4S)	15	420
169 à 253	(12S)	12,5	1050
254 à 338	(12S)	10	840
339 à 366	(4S)	9	252
367 à 394	(4S)	8	224
395 à 442	(4S)	7	196
443 à 470	(4S)	6	168
472 à 499	(8S)	5	280
500 à 555	(8S)	4	224
556 à 611	(8S)	3	168
612 à 667	(8S)	2	112
668 à 723	(8S)	1	56

Durée totale : 728 jours, soit 26 mois (104 semaines).  
Dose totale administrée : 8305 mg

<b>BRAS B</b>			
<i>Jours</i>		<i>Dose/J</i>	<i>Dose/période</i>
1 à 21	(3S)	60	1260
22 à 28	(1S)	55	385
28 à 34	(1S)	50	350
35 à 41	(1S)	45	315
42 à 48	(1S)	40	280
49 à 55	(1S)	35	245
56 à 76	(3S)	30	630
77 à 81	(5J)	27,5	137,5
82 à 86	(5J)	25	125
87 à 91	(5J)	22,5	112,5
92 à 96	(5J)	20	100
97 à 101	(5J)	17,5	87,5
102 à 106	(5J)	15	75
107 à 116	(10J)	14	140
117 à 126	(10J)	13	130
127 à 136	(10J)	12	120
137 à 146	(10J)	11	110

147 à 156	(10J)	10	100
157 à 166	(10J)	9	90
167 à 176	(10J)	8	80
177 à 186	(10J)	7	70
187 à 196	(10J)	6	60
197 à 206	(10J)	5	50
207 à 216	(10J)	4	40
217 à 226	(10J)	3	30
227 à 236	(10J)	2	20
237 à 246	(10J)	1	10

Durée totale : 247 jours, soit 8,8 mois (35 semaines).

Dose totale administrée : 5152,5 mg

## **Immunosuppresseurs**

Tous les patients (critère de gravité ou pas) reçoivent 1 bolus de 500 mg de cyclophosphamide, dose fixe à J1, J15, J29, puis tous les 21 jours jusqu'à rémission. Le nombre de bolus maximum est de 6. Un relais est ensuite proposé par l'azathioprine à la dose de 2mg/kilo/jour pour une durée de 18 mois (cf. annexe 2). En cas d'intolérance ou d'effets secondaires, adopter les recommandations faites dans l'autre bras de traitement.

Le non contrôle de la maladie après 6 bolus de cyclophosphamide dans ce groupe sera considéré comme un échec.

## **Traitements adjuvants appliqués aux deux bras du protocole**

Les traitements adjuvants suivants sont exigés durant l'étude :

- Prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire (15): durant la durée du traitement immunosuppresseur et dans les 3 mois suivant son arrêt, le patient devra recevoir une prophylaxie par le cotrimoxazole (Bactrim adulte® : 1 comprimé par jour) ou par un aérosol mensuel de pentamidine (en cas d'allergie aux sulfamides ou tout autre contre-indication au cotrimoxazole) si le chiffre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 300/mm<sup>3</sup>. Les patients dont le traitement immunosuppresseur est le méthotrexate devront obligatoirement recevoir la prophylaxie par aérosols mensuels de pentamidine (le cotrimoxazole associé au méthotrexate pouvant favoriser la survenue d'une aplasie médullaire)

- Prophylaxie de la toxicité uro-néphrologique du cyclophosphamide. Une hydratation suffisante et l'adjonction d'Uromitexan (Mesna®) sera systématiquement donnée en cas de traitement par cyclophosphamide.

- Prophylaxie de la tuberculose. Les malades ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux recevront une

prophylaxie de la tuberculose. Une intradermo-réaction à la tuberculine supérieure ou égale à 10 mm en absence de vaccination par le BCG pourra aussi faire discuter la prescription d'une prophylaxie antituberculeuse. Celle-ci se fera par une bithérapie (rifampicine: Rifadine®: 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide : Rimifon®: 4 mg/kg/j pendant 3 mois; ou Rifinah® (rifampicine + isoniazide): 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois). L'isoniazide seul (Rimifon®): 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication à la rifampicine, de toxicité ou chez les cirrhotiques. La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30 % en cas de prescription concomitante de rifampicine qui diminue leur efficacité.

- Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique. Il est recommandé de traiter l'ensemble des malades recevant une corticothérapie par une association de calcium, vitamine D3 et bisphosphonate, sauf contre-indication absolue pour ces molécules.

- Autres traitements adjuvants : les prescriptions habituelles visant à prévenir l'hypokaliémie et les autres troubles métaboliques ou hormonaux devront être effectuées.

- Traitements à visée de protection cardiovasculaire associés dans les 2 bras :

- Sauf contre-indication ou prise préalable et pour toute la durée de l'étude d'un traitement anticoagulant, **tous les patients** recevront un traitement antiagrégant plaquettaire, l'aspirine en première intention (100 mg par jour). En cas d'allergie à l'aspirine, un traitement par clopidogrel sera proposé (seconde intention). Si les patients reçoivent déjà du clopidogrel ou un traitement anticoagulant, ceux-ci seront maintenus simplement, sans rajout ni modification pour l'aspirine (en contrôlant de façon plus rapprochée les INR des patients sous AVK à l'instauration des corticoïdes et de la statine).
- La prescription d'une statine est fortement **conseillée** à la dose recommandée par l'AMM, et en l'absence des contre-indications usuelles de cette classe médicamenteuse. Les prescripteurs devront privilégier une statine ayant peu d'interaction avec le cytochrome P450 (par exemple pravastatine : Elisor®, Vastin® ou fluvastatine : Lescol®, Fractal®) afin de limiter les possibles interactions médicamenteuses. Notons qu'il n'est pas recommandé d'adaptation posologique de la fluvastatine à la fonction rénale.

- La **prescription d'acide folique est obligatoire en cas de prise de méthotrexate** en traitement d'entretien, pour en réduire sa toxicité hématologique et digestive (dans ces cas, les patients devront recevoir une dose équivalente en milligrammes 48 à 72 heures après la prise de méthotrexate – en rappelant que la prescription concomitante de cotrimoxazole n'est pas conseillée avec le méthotrexate). Pour tous les autres patients, la prescription d'un cp d'acide folique (Spéciafoldine®, le soir si le Bactrim® est donné le matin), peut être **proposée** au patient. Son efficacité en terme de prévention d'événement thrombotique vasculaire a été démontré par plusieurs études, mais reste controversé et un risque d'induction ou de promotion de tumeurs solides a été signalé. Sa prescription reste donc à l'appréciation du médecin en charge du patient, en fonction de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire de chaque patient.

- La **prescription d'échanges plasmatiques en association au traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs** est indiquée, et donc autorisée, dans les 2 bras pour les patients ayant une atteinte rénale sévère (créatininémie > 500 µmol/l), à raison de 7 à 12 séances (échange de 60ml/kg, 3 fois par semaine pendant 2 semaines puis 2 fois par semaine jusqu'à arrêt). Ils peuvent toutefois aussi être prescrits pour des atteintes rénales sévères avec chiffres de créatinine moins élevés (dès > 300 µmol/l) ou en cas d'atteinte neurologique centrale sévère (encéphalopathie avec troubles de la conscience).

## DEFINITIONS UTILES

• **Rémission complète** : elle est définie par la disparition de tous les signes cliniques, biologiques, et immunologiques de la maladie. 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. Le BVAS ne doit pas dépasser 3.

• **Rémission partielle** : la rémission partielle se définit par l'amélioration mais sans régression complète, ni obtention d'un état séquellaire, des signes d'activité (cliniques et biologiques) de la maladie, c.a.d. la régression incomplète des images pulmonaires ou sinusiennes, l'amélioration de la fonction rénale avec persistance d'une hématurie microscopique ou d'une protéinurie que l'on pourrait juger comme n'étant pas séquellaire de la maladie. Le score BVAS est diminué d'au moins 50 % par rapport au score initial. Le diagnostic différentiel entre rémission partielle et rémission complète avec séquelles est souvent difficile à faire et peut justifier le recours à des examens biopsiques et/ou à la prise d'avis spécialisés. Les ANCA n'entrent pas dans l'établissement du diagnostic de rémission complète ou partielle. Le traitement d'attaque sera alors poursuivi ou modifié selon l'avis du clinicien et du coordinateur de l'essai. La période de traitement d'entretien ne pourra être débutée, qu'une fois la rémission complète obtenue.

• **Echec** : absence de modification des symptômes, attestée par l'absence de diminution du BVAS initial. Le traitement en bolus sera alors arrêté pour être remplacé par le cyclophosphamide oral (2 mg/kg/j), éventuellement associé à d'autres traitements dont les modalités seront discutées avec le coordinateur. Le traitement d'entretien ne s'adressera pas aux malades en situation d'échec.

• **Rechute** : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques de la maladie. Le BVAS présente un nombre de points supérieur à ce qu'il était en rémission. La rechute doit être documentée. Le traitement en bolus sera alors arrêté pour être remplacé par le cyclophosphamide oral (2 mg/kg/j), éventuellement associé à d'autres traitements dont les modalités seront discutées avec le coordinateur. L'élévation isolée du titre des ANCA ou des éosinophiles ne peut être considérée comme une rechute.

## SUIVI DU PROTOCOLE

Les signes cliniques et paracliniques seront consignés sur un cahier de recueil de données permettant le traitement ultérieur des résultats. Tous les malades auront un examen clinique complet et un bilan paraclinique initial comportant au moins les examens obligatoires suivants :

- Un bilan biologique recherchant des signes d'inflammation (NFS, CRP, EPP, fibrinogène).



- Un bilan biologique recherchant une atteinte rénale (BU, ECBU, créatininémie, protéinurie+créatininurie).

- Un bilan immunologique recherchant les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et tout autre examen visant à écarter une autre pathologie systémique. Si les ANCA sont présents en fluorescence, leur type doit être précisé et une recherche en ELISA sera systématiquement faite afin de typer l'anticorps.

- Ionogramme sanguin, CPK, transaminases, calcémie, phosphorémie, albuminémie, glycémie, bilan lipidique, taux des CD4 et CD8.

- Un recueil de sérum pour sérothèque (facultatif), à l'inclusion, puis dans l'idéal lors de la rémission, et en cas de rechute. Le sang du patient sera prélevé sur un tube EDTA de 5 ml, centrifugé, avec extraction du sérum qui sera conservé à -80°C par le centre investigateur qui a inclus le patient. Le transport et l'acheminement des sérums (a priori au moment de la rémission) sera effectué à -20°C, vers le centre investigateur principal à Cochin (en accord avec ce dernier qui prend en charge les frais de transport).

- Le suivi du patient se fera tous les 15 jours pendant un mois puis toutes les 3 à 4 semaines (selon bras et critère(s) de gravité ou non pour bras A) jusqu'à l'obtention de la rémission. Il sera ensuite trimestriel jusqu'à la fin du traitement. Puis, selon l'état clinique du patient, le suivi sera trimestriel ou semestriel jusqu'à 3 ans après l'inclusion (suivi trimestriel en cas de persistance des ANCA). Le suivi pour tous les patients survivants et dans le cadre du protocole devra impérativement être de 3 ans (par rapport au diagnostic), même en cas de survenue d'un premier événement indésirable, d'une rechute ou d'un arrêt de traitement pour toute autre raison (protocole en intention de traiter analysant le taux d'effets indésirables dans les 2 bras).

- Entre autre, deux questionnaires (qualité de vie : SF36 et autonomie : HAQ) seront remplis par le patient à chaque visite.

Le calendrier et la liste des bilans et examens nécessaires dans le cadre du protocole sont repris dans l'annexe 3.

Si, après les dix premiers malades inclus, la morbi-mortalité concerne plus d'un malade sur deux, le protocole tel qu'il est présenté dans cette version sera arrêté.

## **NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES ET JUSTIFICATION**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basée sur la comparaison de la survie sans événements à 3 ans dans les deux groupes par le test du Log rank. Nous souhaitons mettre en évidence une baisse de 70% (1) à 40% du taux d'évènements soit une augmentation de la survie sans événements à 3 ans de 30% à 60%. Ainsi, dans l'hypothèse bilatérale, avec un risque alpha de 5%, une puissance de 80%, il faut prévoir un effectif de 44 patients par groupe (16). Si l'on considère que 10% des patients sont habituellement perdus de vue en cours d'étude, il faudra donc inclure un total de 98 patients.

On entend par événement l'ensemble des effets secondaires des traitements (infection, accidents cardio-vasculaires, diabète nécessitant un traitement ou coma diabétique, hémopathie, myopathie cortisonique...) et les décès liés ou favorisés par le traitement.

## **ANALYSE STATISTIQUE**

Toutes les analyses seront effectuées en intention de traiter. Les données quantitatives sont exprimées sous formes de moyenne  $\pm$  écart type ou de médiane avec son intervalle interquartiles, et sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives.

Les comparaisons de deux moyennes sont effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentages sont réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par la méthode exacte de Fisher.

L'analyse principale des données relatives aux effets secondaires et à la mortalité seront analysées par des méthodes d'analyse de la survie : les courbes de survie seront comparées à l'aide du test du Logrank (analyse univariée) et le modèle de Cox sera utilisé pour l'analyse multivariée.

Les données recueillies seront également analysées par la méthode Q-TwiST (Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity) (17,18,19). Cette méthode permet de pondérer l'efficacité clinique par la qualité de vie associée aux états de santé successifs traversés par les patients. Chaque état de santé est associé à un coefficient ("utilité") compris entre 0 et 1 (0 pour aussi mauvais que la mort et 1 pour aussi bon que le meilleur état de santé possible) et qui reflète les préférences des patients.

Trois états de santé seront identifiés dans cette étude: le temps en progression (évolutivité) de la maladie (Prog), le temps durant lequel le patient développe une toxicité attribuée au traitement (Tox), et le temps durant lequel le patient n'a aucune toxicité due au traitement ni aucune progression (évolutivité) de la maladie (TWiST). La durée moyenne (et la variance) de chaque état de santé sera déterminée par la méthode de Kaplan Meier pour chaque groupe.

La toxicité sera définie comme tout événement secondaire au traitement, tout décès lié ou favorisé par celui-ci. Les critères retenus pour définir la progression de la maladie sont l'échec du traitement (absence d'amélioration de la vascularite), la rechute (réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques de la vascularite). La progression de la maladie sera également appréciée par le BVAS. Le critère de jugement sera la durée de survie ajustée sur sa qualité, calculée pour chaque groupe par l'équation suivante :

$Q-TWiST = U_{tox} \times Tox + TWiST + U_{Prog} \times Prog$ , où  $U_{tox}$  et  $U_{Prog}$  sont les coefficients d'utilité attribués aux périodes de toxicité et de progression en fonction de la qualité de vie qui leur est associée. Comme il est habituellement pratiqué dans la littérature, nous comparerons les deux groupes de traitement par une analyse de sensibilité faisant varier les valeurs des coefficients d'utilité associés aux 3 états. Des valeurs seuils seront éventuellement identifiées qui feront préférer un des deux traitements (au seuil de significativité statistique habituel de 5%).

L'analyse sera effectuée par le service de biostatistique de l'hôpital Cochin (Pr Coste) à l'aide du logiciel SAS version 8.

## RECRUTEMENT

Le recrutement sera assuré par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (Loïc Guillevin, coordinateur) avec le concours du Club Rhumatisme et Inflammation (CRI) (sera sollicité), du Groupe d'Etude et de Recherche des Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP; JF Cordier, coordinateur) (sera sollicité), la Société Nationale Française de Médecine Interne, la Société de Pneumologie de Langue Française (sera sollicitée), la Société Française de Néphrologie (sera sollicitée), La Société Française de Rhumatologie (sera sollicitée), l'Association Pédagogique Nationale des Enseignants de Thérapeutique (APNET).

Une large participation des gériatres, contactés à titre individuel et par le biais de leurs sociétés savantes.

Notre groupe a fait la preuve de ses capacités à fédérer les cliniciens autour du traitement de ces maladies et nos précédentes études ont toujours abouti, avec un effectif suffisant. Il en sera donc vraisemblablement de même pour ce protocole.

**La durée d'inclusion qui était initialement de 2 ans (15/07/05 au 15/07/07) a été prolongée d'un an : les inclusions seront donc possibles jusqu'au 15 juillet 2008.**

## GESTION DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES (EIG) ET MONITORING DES EFFETS SECONDAIRES

Un événement indésirable est défini comme tout événement indésirable subi par une personne pendant une recherche biomédicale, qu'il soit considéré ou non comme lié au traitement ou à la stratégie étudiée.

Ces événements devront être pris en compte lorsqu'ils surviennent lors de la durée de l'essai.

Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès,
- d'une mise en jeu du pronostic vital,
- d'une hospitalisation ou de la prolongation d'une hospitalisation,
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité,
- de tout autre événement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme " potentiellement grave " notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur.

Ces Evènements Indésirables Graves, pour lesquels il existe une relation temporelle avec l'étude, ne sont pas nécessairement la conséquence des traitements de l'étude.

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire "Fiche d'Evénement Indésirable Grave" en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

L'investigateur devra informer dans un délai de 24 heures par téléphone ou par fax au 01 44 84 17 99, le chef de projet ou l'ARC à la Délégation Régionale à la Recherche Clinique, sans tenir compte de la durée qui peut s'écouler entre le moment où l'événement s'est produit et le moment où l'investigateur en a eu connaissance pour la première fois.

L'investigateur devra envoyer la fiche "d'Evénement Indésirable Grave" sous 48 h en

cas de décès qui donnera lieu de la part du promoteur à une déclaration sous 7 jours calendaires après réception à l'AFSSAPS et sous huit jours dans les autres cas qui doivent être déclarés à l'AFSSAPS sous 15 jours calendaires après réception

L'investigateur devra, pour chaque événement répertorié, émettre sur la " fiche d'Événement Indésirable Grave " un avis médical sur la relation pouvant exister entre l'apparition de l'effet secondaire grave et le protocole.

Les bilans cliniques, les examens diagnostiques et les examens de laboratoire appropriés seront mis en route afin d'identifier l'origine de la réaction et les résultats de ces explorations ainsi que l'évolution des troubles seront rapportés.

L'investigateur coordinateur a la responsabilité d'informer le Comité Consultatif de Protection des personnes dans la Recherche Biomédicale de tous les Événements Indésirables Graves survenant durant l'étude.

Le promoteur a la responsabilité d'informer les autorités de tutelle de tous les Événements Indésirables Graves liés à la recherche.

## **ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET GÉNÉRAUX**

### **Responsabilités**

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris sera sollicitée pour être le promoteur de cet essai, qui sera d'autre part déclaré à la CNIL (Commission Informatique et Liberté). En accord avec la loi Huriet, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de l'essai, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou personnel médical impliqué dans la réalisation de l'essai. Elle assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageable à la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, sans toutefois que puisse être opposée le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche (loi n° 88-1138, Art 1.209-7)

### **Soumission du protocole au CCPPRB**

L'investigateur coordinateur de l'étude, le Pr. GUILLEVIN, soumettra ce protocole au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale du groupe hos-

pitalier d'Aulnay-sous Bois, en accord avec l'article L.209 de la loi Huriet. L'avis favorable de ce comité sera notifié dans la lettre d'intention adressée par le promoteur au ministère avant le début de l'étude.

### **Amendement au protocole de l'étude**

Tout amendement au protocole de l'étude devra être notifié au CCPPRB s'il entraîne des modifications substantielles, c'est à dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. De même, un avis complémentaire devra être demandé au CCPPRB si surviennent des Effets Indésirables Graves.

Toute extension de l'étude (prolongation des traitements et/ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra faire l'objet d'un accord du promoteur, de l'investigateur coordinateur, du méthodologiste et d'un amendement du protocole.

## **DOCUMENTATION DE L'ÉTUDE**

Avant de démarrer l'étude, l'investigateur fournira à l'Attachée de Recherche Clinique de l'étude une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé ainsi que des co-investigateurs.

Il s'engagera à respecter les obligations de la loi Huriet et à mener cette étude selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki. Il signera le formulaire d'engagement scientifique et le contrat risque D que le promoteur aura établi.

## **ASPECTS LÉGAUX ET ÉTHIQUES**

Avant la première consultation, la fiche d'information et de consentement sera distribuée à chaque patient. Elle servira de base à la discussion qui s'engagera lors de la consultation avec le médecin investigateur sur les buts, la durée de leur participation dans cette étude, le déroulement, les bénéfices, les risques prévisibles, les désavantages qui pourraient résulter des traitements à l'étude, la confidentialité des données, la couverture par une assurance, les aspects éthiques de l'étude, et le fait que leur participation soit volontaire. Une fois que les réponses auront été apportées aux questions posées, le médecin recueillera le consentement du participant en lui faisant signer un formulaire adapté.

Le formulaire de consentement sera signé en trois exemplaires par le sujet et le médecin inves-

tigateur. Il mentionnera l'établissement d'un fichier informatisé sur les données recueillies pendant l'essai et les droits des patients définis par la loi " Informatique et Liberté " au regard des données les concernant.

Une copie de ce document sera remise à la personne participant à l'étude. L'investigateur devra conserver le second exemplaire dans ses archives pendant un minimum de 15 ans. Le troisième exemplaire sera archivé par le promoteur.

## **TRANSCRIPTION DES DONNÉES ET ARCHIVAGE**

Toutes les informations requises par le protocole devront être recueillies et une explication fournie pour les données manquantes.

L'anonymat des patients sera assuré par la mention des 3 premières lettres du nom et des 2 premières lettres du prénom du sujet volontaire sur tous les documents de l'étude. Les données seront informatisées sur un fichier, déclaré à la CNIL.

Les données devront être transcrites dans les cahiers d'observations (CRF) au fur et à mesure qu'elles seront obtenues, qu'ils s'agissent de données cliniques ou paracliniques. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire (pour faciliter duplication et saisie informatique)

L'investigateur et les co-investigateurs acceptent de recevoir l'Assistant de Recherche Clinique (ARC) de l'étude à intervalle régulier.

Les CRFs seront revus par l'ARC au fur et à mesure de l'avancement de l'étude qui en contrôlera le bon remplissage et assurera la validation des données.

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

- respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies,
- assurance de qualité des données recueillies dans les cahiers d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données,
- contrôle des documents sources.

Les données erronées dépistées sur le CRF seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec la date et les initiales de l'investigateur qui aura fait la correction.

Tous les documents de l'étude, y compris les cahiers d'observation et les données sources seront archivés pendant 15 ans.

## **RAPPORT FINAL DE L'ÉTUDE**

Seront premiers signataires des publications les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

Les autres intervenants et notamment les investigateurs ayant inclus et suivi des patients seront mentionnés en tant que participants du groupe d'étude.

---

## ANNEXE 1 - SCHÉMA D'ADMINISTRATION DES BOLUS DE CYCLOPHOSPHAMIDE RÈGLES D'HYDRATATION - UTILISATION DU MESNA

- Contrôle des urines par **bandelette réactive** à la recherche de protéinurie, hématurie ou leucocyturie.  
Prélever une **numération formule sanguine**. Assurer une très bonne réhydratation :
    - soit par l'absorption par voie orale d'un litre d'eau effectuée par le patient à son domicile dans les heures précédant la délivrance du bolus.
    - soit par la perfusion préalable de 1000 ml de G5% en 4 heures ou de sérum isotonique si l'état cardiovasculaire le permet.
  - Débuter le bolus à distance d'un repas et chez un patient couché avec un rythme de perfusion initialement lent :
    - posologie selon le protocole à diluer dans 500 ml de G5%,
    - durée de perfusion moyenne : 60 à 120 mn selon la tolérance.
  - Selon l'AMM, la prescription de **MESNA (Uromitexan®)** est indiquée afin de diminuer la toxicité vésicale du cyclophosphamide pour des doses de plus de 600 mg/m<sup>2</sup>, et en l'absence d'allergie connue au produit. Cependant, elle est possible, et nous la conseillons, même à des doses plus faibles (bras B notamment) pour tous les patients dans le cadre de ce protocole, du fait de leur âge et de la fréquente atteinte rénale liée à la vascularite (information à préciser dans le cahier de recueil).
    - posologie : 60% de la dose de cyclophosphamide, soit pour un bolus de 1 g, 600 mg à répartir en **perfusions courtes** (dilution extemporanée dans 100 ml de G5%) :
      - dès le début du bolus de cyclophosphamide,
      - 4 heures après le début du bolus,
      - 8 heures après le début du bolus
    - Faire boire au moins l'équivalent de 500 ml d'eau entre les perfusions de MESNA. Après la fin du bolus, rappeler au patient qu'il doit se lever au milieu de la nuit suivante pour vider sa vessie.
    - Contrôle de l'hémogramme et du culot urinaire dans l'intercure selon le rythme de surveillance prévu par le protocole.
  - **Pour le personnel soignant :**
    - La préparation extemporanée des bolus de cyclophosphamide doit être idéalement effectuée sous hotte à flux laminaire.
    - Éviter d'inhaler la poudre contenue dans le flacon et rincer abondamment à l'eau en cas de contact cutané ou oculaire.
-

---

**ANNEXE 2 - SCHÉMA D'ADMINISTRATION ET DE DECROISSANCE DES TRAITEMENTS  
IMMUNOSUPPRESSEURS D'ENTRETIEN**

Délai depuis le début du traitement d'entretien	Azathioprine (mg/kg/j)	Mycophénolate mofétil (g/j)	Méthotrexate (mg/kg/sem)
J0	2 (maxi 200mg)	2	0.3 (maxi 25mg)
6 Mois	2	2	0.3
12 Mois	1.5	1.5	0.3
15 Mois	1	1	0.3
18 Mois	Arrêt	Arrêt	Arrêt

Azathioprine : dose maximale 200mg. Arrondir au palier inférieur de 25 mg (ex. patient de 70 kg → prescrire 125mg/j ; patient de 80 kg → prescrire 150mg/j)

Mycophenolate mofétil : dose initiale de 2 g par jour qui peut être atteinte progressivement, en commençant à 500 mg x 3 par jour pendant 15 jours et en augmentant à 2 g par jour ensuite, en fonction de la tolérance clinique (diarrhées en particulier). En cas de diarrhées apparaissant à la dose de 2 g par jour, le patient pourra être maintenu à 1.5 g/j, en essayant à nouveau de passer à 2 g au bout d'un mois si possible. Si le patient ne tolère qu'une dose de 1.5 g/j, voire 1 g/j, cette dose pourra être maintenue, jusqu'au 15<sup>ème</sup> ou jusqu'à la fin du traitement selon le protocole, respectivement.

Méthotrexate : dose maximale 25 mg/sem. Pas de décroissance de dose.

*Rappel : les patients inclus dans le bras A et sans facteur de mauvais pronostic selon le FFS ne reçoivent que des corticoïdes selon le schéma précédemment indiqué (cf. bras A, Tableau 5).*

---

### ANNEXE 3 – CALENDRIER DU SUIVI ET DES EXAMENS

		Visite / bolus 1	Visite / bolus 2 *	Visite / bolus 3 *	Visites / bolus 4 à 12 maxi. BRAS A *	Rémission	Visites 7/13 – 12/18 (Traitement d'entretien de 18 mois) *	Visites 13/19 – ... jusqu'à la 3 <sup>ème</sup> année (J1 + 36 mois)*
					Visites / bolus 4 à 6 BRAS B			
Délai depuis l'inclusion		J1 Inclusion	J15	J30	BRAS A – vasc. ANCA+ BRAS B Toutes les 3 SEM. J51, J76... BRAS A - PAN et SCS Toutes les 4 SEM. J58, J86...		4 à 6 SEM après le début du traitement d'entretien puis TOUS LES 3 MOIS	TOUS les 3 à 6 MOIS
DONNÉES CLINIQUES DU CAHIER DE RECUEIL	Données cliniques **	✓	✓	✓	✓		✓	✓
	Fiche d'évolution		✓	✓	✓		✓	✓
	VDI §				✓ à partir du 3 <sup>ème</sup> mois		✓	✓
	Fiche de traitements	✓	✓	✓	✓		✓	✓
	Evénements indésirables, EIG		✓	✓	✓		✓	✓
NFS, CRP, ionogramme, créatininémie, (VS)		✓	✓	✓	✓		✓	✓
ASAT, ALAT, GGT, Ph Alc		✓	✓	✓	✓ à la rémission		Tous les 3 mois (et en fonction de la clinique)	
calcémie, phosphorémie, albuminémie, glycémie		✓	✓	✓	✓		Tous les 6 mois (et en fonction de la clinique)	
TP, TCA, fibrinogène, EPP, CPK, bilan lipidique		✓			✓ à la rémission		Tous les 6 mois (et en fonction de la clinique)	
BU (et ECBU si BU +)		✓	✓	✓	✓		✓	✓
ECBU		✓			✓ à la rémission		Tous les 6 mois (et en fonction de la clinique)	
protéinurie + créatininurie		✓			✓ à la rémission		Tous les 6 mois (et en fonction de la clinique)	
Anti-corps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) §§		✓			A la rémission si vascularite ANCA +		Tous les 6 mois (et selon clinique) pour les vascularites ANCA +	
taux des CD4		✓			✓ à la rémission		Tous les 6 mois (et en fonction de la clinique)	
Examens visant à écarter une autre pathologie systémique (FAN, anti-CCP...)		✓						
sérothèque (facultatif)		✓			✓ à la rémission		✓ en cas de rechute	
Questionnaires ¶ SF-36 et HAQ à remplir par le patient		✓		✓	✓		✓	✓

\* Les patients inclus dans le bras A et sans facteur de mauvais pronostic ne sont traités que par corticoïdes. Ils devront être vus au minimum à J1, J30, puis tous les mois jusqu'à rémission, puis tous les 3 à 6 mois. Les autres visites et bilans étant facultatifs dans leur cas.

\*\* Tous les paramètres du BVAS (dernière version dite « BVAS 2003 ») sont incorporés dans le cahier de recueil clinique à chaque visite. Il n'est donc pas nécessaire pour l'investigateur de le calculer. Si le malade n'a aucun signe d'activité, le BVAS = 0. Les données recueillies dans le cahier de recueil implique également la réalisation d'une radiographie de thorax initiale et d'un ECG. La répétition des examens radiologiques et de l'ECG est par la suite fonction de ce bilan initial, de l'évolution et de l'examen clinique du patient lors de chaque visite ultérieure (faisant partie des critères d'évaluation de la réponse aux traitements).

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

§§ Si les ANCA sont présents en immunofluorescence, leur type doit être précisé et une recherche en ELISA sera systématiquement faite afin de typer l'anticorps.

¶ Les 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 difficulté psychomotrice (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).

---



## RÉFÉRENCES

1. **Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al.** Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;44 (3):666-75.
2. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al.** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(5):238-53.
3. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S.** Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):92-9.
4. **Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L.** Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1): 83-91.
5. **Luqmani R, Bacon P, Moots R, Janssen B, Pall A, Emery Pea.** Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med.* 1994;87: 671-8.
6. **Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al.** Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*.. 1996;75(1): 17-28.
7. **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;81(1): 27-40.
8. **Meroni P, Luzzana C, Ventura M.** Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins: additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23: 263-77.
9. **Abdu-Mendoza C, de La Fuente H, Cuevas-Horta E, et al.** Therapy with statins with refractory rheumatic diseases: a pr study. *Lupus.* 2003;12: 607-11.
10. **Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al.** Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1): 93-100.
11. **Guillevin L, Cordier J, Lhote F, et al.** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40: 2187-98.
12. **Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al.** Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(2): 208-15.
13. **Guillevin L, Lhote F.** Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12): 2100-5.
14. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al.** Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum.* 1995 Nov;38(11): 1638-45.
15. **Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, et al.** Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Nov-Dec;11(6): 615-21.
16. **Machin D, Campbell M.** Statistical tables for the design of clinical trials. Blackwell scientific publications. 1987.
17. **Glasziou PP, Simes RJ, Gelber RD.** Quality adjusted survival analysis. *Stat Med.* 1990 Nov;9(11):1259-76.
18. **Cole BF, Gelber RD, Goldhirsch A.** Cox regression models for quality adjusted survival analysis. *Stat Med.* 1993 May 30;12(10):975-87.
19. **Leplège A, Coste J.** Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications, pp 251-264. Editions ESTEM. 2001