

# Etude multicentrique randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité des bolus de méthylprednisolone dans le traitement de la sarcoïdose rénale

## CORTICOÏDOSE

Code projet : P110118 - AOM 11003 - N° EudraCT : 2012-000149-11

Version 7 du 29/10/2013

### **Investigateur coordonnateur**

BOFFA Jean-Jacques

Service Néphrologie et Dialyses, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine 75020 Paris

Tél, fax : 01 56 01 60 29 / 01 56 01 69 99

Courriel : jean-jacques.boffa@tnn.aphp.fr

La liste des investigateurs participant à l'étude est présentée en annexe n°1

### **Responsables scientifiques**

MAHEVAS Matthieu

Service de Médecine Interne Pr Godeau. CHU Henri Mondor

Avenue du Maréchal Delattre de Tassigny, Créteil

Tél, fax : 01 49 81 20 74 / 01 49 81 20 72

Courriel : mahevasm@yahoo.fr

VALEYRE Dominique

Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad - 93 000 Bobigny

Tél, fax : 01 48 95 51 21 / 01 48 95 51 26

Courriel : dominique.valeyre@avc.aphp.fr

### **Equipes associées**

Méthodologie et analyse statistique : Pr Tabassome SIMON, Dr Valérie ACAR, Salma KOTTI, Cécile LUBRANO-BERTHELIER. URC du GH STARTT (URC-Est) Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 49 28 22 02 / Fax : 01 49 28 28 13, urcest@chusa.jussieu.fr

Coordination logistique et monitoring : France Guyot-Rousseau. URC du GH STARTT (URC-Est) Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 49 28 22 02 / Fax : 01 49 28 28 13

Courriel : corticoidose.urcest@sat.aphp.fr

### **Promoteur de l'étude**

AP-HP - DRCD représentée par le Département de la Recherche Clinique et du Développement - DIRC Ile de France, hôpital Saint Louis, 1, Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris.

Chef de projet : Julie Tequi-Lebras

Tel: 01 44 84 17 91/ Fax : 01 44 84 17 01

Courriel : julie.tequi-lebras@sls.aphp.fr

## TABLE DES MATIERES

1	RESUME DU PROJET	4
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE	5
2.1	Dénomination et description du médicament expérimental	5
2.2	Résumé des résultats des essais non clinique et clinique disponibles et pertinents	6
2.3	Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus	10
2.4	Description et justification de la voie d'administration, de la posologie du schéma d'administration et de la durée du traitement	11
2.5	Description de la population à étudier	12
2.6	Références bibliographiques	14
2.7	Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur	16
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	17
3.1	Objectif principal	17
3.2	Objectifs secondaires	17
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	17
4.1	Critère de jugement principal	17
4.2	Critères de jugement secondaires	17
4.3	Plan expérimental – déroulement pratique	18
4.4	Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais	24
4.5	Posologie et modalités d'administration du médicament expérimental	24
4.6	Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux	25
4.7	Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux	25
4.8	Durée de la recherche	26
4.9	Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire	26
4.10	Identification de toutes les données à recueillir	27
4.11	Distinction procédures soin - procédures recherche	28
5	SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE	29
5.1	Critères d'inclusion	29
5.2	Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	29
5.3	Participation simultanée à une autre recherche, période d'exclusion	30
6	TRAITEMENTS ADMINISTRES	30
6.1	Traitements nécessaires à la réalisation de la recherche	30
6.2	Médicaments et traitements autorisés et interdits	30
6.3	Méthodes de suivi de l'observance au traitement	31
6.4	Conditions de stockage des médicaments expérimentaux	31
6.5	Conditions de prescription	31
6.6	Procédures d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne	31
7	EVALUATION DE LA SECURITE	32
7.1	Description des paramètres d'évaluation de la sécurité	33
7.2	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité	33
7.3	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables	34
7.4	Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables	35
7.5	Comités spécifiques de la recherche	35

8	STATISTIQUES	36
8.1	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues	36
8.2	Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches avec sa justification statistique	37
8.3	Degré de signification statistique prévu	37
8.4	Critères statistiques d'arrêt de la recherche	37
8.5	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides	37
8.6	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale	37
8.7	Choix des personnes à inclure dans les analyses	38
9	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	38
10	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	38
10.1	Procédures de monitoring	38
10.2	Transcription des données dans le cahier d'observation	39
11	CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES	40
11.1	Demande d'autorisation auprès de l' Afssaps	41
11.2	Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes	41
11.3	Déclaration au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) et Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH)	42
11.4	Déclaration CNIL	42
11.5	Note d'information et consentement éclairé	42
11.6	Rapport final de la recherche	43
12	TRAITEMENT DES DONNEES ET ARCHIVAGE	43
13	FINANCEMENT ET ASSURANCE	44
13.1	Assurance	44
13.2	Engagement scientifique	44
14	REGLES DE PUBLICATION	44
15	ANNEXES	46
15.1	Liste des centres	46
15.2	Résumé des Caractéristiques du Produit : Méthylprednisolone Mylan®	48
15.3	Déclaration d'évènement indésirable grave	56
15.4	Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament	58

# 1 RÉSUMÉ DU PROJET

**Titre :** Etude multicentrique randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité des bolus IV de méthylprednisolone dans le traitement de la sarcoïdose rénale (Corticoïdose).

**Introduction :** La sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue touchant préférentiellement la sphère médiastino-pulmonaire et le système lymphatique. L'atteinte rénale est relativement rare et responsable d'une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse dont le traitement repose sur la corticothérapie par voie orale à 1 mg/kg/j, à posologie dégressive pour une durée de 12 mois ou plus. Le pronostic de cette maladie reste sévère puisque 2/3 des patients développent une insuffisance rénale chronique. Nous avons montré dans l'étude du Groupe Sarcoïdose Francophone (GSF) que l'amélioration de la fonction rénale était définitivement fixée à la fin du premier mois de traitement. Ces résultats suggèrent qu'un bénéfice thérapeutique supplémentaire pourrait résulter d'une intensification du traitement initial. Nous avons observé dans l'étude GSF et dans une autre étude rétrospective que les patients traités initialement par bolus IV de méthylprednisolone à forte dose (500 mg-1 g/j, soit 6 à 15 mg/kg) pendant 3 jours avaient eu une meilleure récupération de leur fonction rénale que celle observée avec la corticothérapie par voie orale. La différence des débits de filtration glomérulaire estimés (DFGe) avant et après traitement était significativement supérieure chez les patients traités par bolus IV que chez ceux traités par une corticothérapie par voie orale.

**Objectif principal :** Evaluer l'efficacité de bolus IV de méthylprednisolone (MP) à 15 mg/kg/j pendant 3 jours, sur l'amélioration de la fonction rénale des patients atteints d'une sarcoïdose rénale traités par corticothérapie à des doses standards par comparaison à l'absence de bolus IV de méthylprednisolone.

**Objectifs secondaires :** Comparer dans les deux groupes : - l'efficacité des traitements à M1, M6 et M12; - l'efficacité des traitements sur les manifestations extra-rénales ; - la sécurité thérapeutique du traitement en termes de troubles du rythme et de la conduction cardiaques, de diabète, de fracture de fragilité, de troubles neuro-psychiatriques et d'infections; - l'incidence des rechutes de la sarcoïdose. Caractériser les anomalies vitamino-calciques. Constituer une collection biologique en vue d'une recherche ultérieure sur les facteurs de prédisposition à la sarcoïdose rénale.

**Critère d'évaluation principal :** Pourcentage de patients ayant une réponse positive à M3, définie par une amélioration supérieure à 100% du DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon MDRD simplifié et/ou CKD-EPI) par rapport au DFGe avant traitement ou une normalisation de leur fonction rénale.

**Critères d'évaluation secondaires :** DFGe à M1, M6, M12 ; pourcentage de patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dans chaque groupe à M1, M6 et M12; explorations des manifestations extra-rénales sur point d'appel clinique, incidence des troubles du rythme et de conduction cardiaques, de diabète, de fracture de fragilité, de troubles neuro-psychiatriques et d'infections (M1, M3, M6, M12) ; nombre de rechutes rénales et extra-rénales (M1, M3, M6, M12) ; dosages sanguins et urinaires vitamino-calcique avant l'initiation du traitement.

**Type d'étude :** Etude comparative prospective, randomisée en deux groupes parallèles, ouverte, multicentrique avec constitution d'une collection biologique.

**Plan expérimental :** Après signature du consentement, les patients seront randomisés pour recevoir ou non 1 bolus de MP IV 15 mg/kg/j pendant 3 jours en complément d'une corticothérapie par voie orale de 1 mg/kg/j pendant 1 mois. Dans le groupe recevant un bolus de MP IV 15 mg/kg/j, la corticothérapie par voie orale sera décalée de 3 jours et commencera à la fin des bolus IV. La posologie sera ensuite diminuée progressivement, de manière similaire dans les 2 groupes pour atteindre 0,5 mg/kg/j à M3, 0,25 mg/kg/j à M6 et entre 5 et 10 mg/j à M12 selon la prise en charge habituelle.

**Nombre de sujets nécessaires :** A partir des résultats de nos études rétrospectives, nous estimons une réponse positive chez 71% des patients du groupe bolus IV de MP et chez 39% des patients du groupe traitement oral. En situation bilatérale avec  $\alpha=0.05$  et  $\beta=0.2$ , 35 patients par groupe au minimum sont nécessaires. En tenant compte de 10% de patients non évaluables, 80 patients au total devront être randomisés soit 40 patients par groupe.

**Principaux critères d'inclusion :** Adulte âgé de plus de 18 ans ayant une insuffisance rénale aiguë avec un DFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, un diagnostic de sarcoïdose selon la publication ATS/ERS/WASOG (Am J Respir Crit Care Med 1999), et une biopsie rénale compatible avec une sarcoïdose rénale (c'est-à-dire néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse et atteinte extra-rénale de la sarcoïdose prouvée histologiquement ou évocatrice ; ou néphropathie tubulo-interstitielle sans granulome et atteinte extra-rénale de la sarcoïdose prouvée histologiquement).

**Principaux critères de non-inclusion :** Traitement par corticoïdes > 0,25mg/kg équivalent prednisone et/ou immunosuppresseur dans le mois précédant l'inclusion, autre cause de granulomatose rénale, atteinte rénale isolée sans atteinte extra-rénale passée ou présente en faveur d'une sarcoïdose, insuffisance rénale chronique avec un DFGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, grossesse, allaitement, tuberculose maladie, sepsis non contrôlé, état psychotique non contrôlé, hypersensibilité à l'hémisuccinate de méthylprednisolone.

**Durée totale de l'étude :** 36 mois dont 24 mois d'inclusion.

**Durée de participation pour un patient :** 12 mois

**Nombre de centres participants :** Grâce au Groupe Sarcoïdose Francophone (groupe de travail multidisciplinaire officiel de la Société de pneumologie de langue française, et des Sociétés de Néphrologie et de Médecine Interne, de nombreux centres dans toute la France ont donné leur accord pour participer à l'étude.

**Nombre moyen d'inclusions par centre :** 1-5 inclusion(s) par année.

## 2 Justification scientifique et description générale de la recherche

### 2.1 Dénomination et description du médicament expérimental

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse disponible sur le marché sous une forme orale et injectable. Pour la forme injectable, il se présente sous forme d'une poudre pour solution injectable dosée à 500 mg (10 flacons par boîte) et 1 g (boîte unitaire) et de 15,6 mL de solvant en flacon.

Les indications de la méthylprednisolone (sous forme d'hémisuccinate) IV sont celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience) et les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide sont :

- Allergiques : oedème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques ; choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.
- Infectieuses : fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma ; laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
- Neurologiques : oedème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...).
- ORL : dyspnée laryngée.

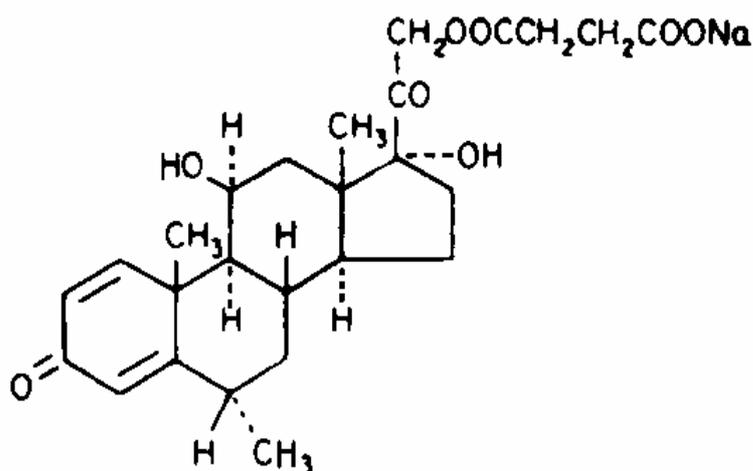


Figure 1 : formule développée de l'hémisuccinate de méthylprednisolone

## CORTICOÏDOSE

Pour la forme injectable, il existe, à ce jour, différents génériques disponibles sur le marché. Ils sont présentés dans le tableau ci-après :

Nom du laboratoire	Nom du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique
Pfizer	Solu-médrol®	20 mg/2mL	lyophilisat et solution pour usage parentéral
		40 mg/2mL	
		120 mg/2mL	
		500 mg	poudre pour solution injectable
		1 g	Poudre et solvant pour solution injectable
Mylan	Méthylprednisolone Mylan®	20 mg	poudre pour solution injectable
		40 mg	
		120 mg	
		500 mg	
		1 g	
Dakota pharm	Méthylprednisolone Datoka pharm®	20 mg	poudre pour solution injectable

### 2.2 Résumé des résultats des essais non clinique et clinique disponibles et pertinents

#### 2.2.1 Description de la pathologie : sarcoïdose et atteinte rénale

La sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints. La sarcoïdose est ubiquitaire. Elle touche les deux sexes avec une discrète surreprésentation du sexe féminin. Elle se rencontre à tous les âges avec un pic entre 25 et 45 ans. Sa prévalence est estimée entre 5 et 20/100000 dans la plupart des études concernant des populations caucasiennes et elle est multipliée par un facteur 3,5 chez les Afro-américains (22).

La pathogénie actuelle de la sarcoïdose, repose sur une relation privilégiée entre, d'une part, une exposition à un antigène environnemental probablement inhalé et, d'autre part, une prédisposition génétique, vraisemblablement sur le même modèle que la béryllose pulmonaire chronique. Dans cette affection, le béryllium est un haptène et le polymorphisme HLA DPβ1 Glu69 modifie la poche de présentation antigénique ce qui constitue un élément déterminant dans le déclenchement d'une granulomatose d'expression clinique très semblable à la sarcoïdose. De façon intéressante, plusieurs polymorphismes favorisent l'incidence de la sarcoïdose, dont certains au niveau du système HLA et du gène BTNL2, ce dernier étant impliqué dans la présentation antigénique (19). Enfin, alors que d'autres

## *CORTICOÏDOSE*

polymorphismes semblent associés à certaines présentations phénotypiques de la sarcoïdose, aucune variation génétique liée à l'atteinte rénale de la sarcoïdose n'a été mise en évidence à ce jour.

La présentation de la sarcoïdose est extrêmement diverse et plusieurs phénotypes cliniques ont été décrits (23). La sarcoïdose touche avec prédilection la sphère médiastino-pulmonaire et le système lymphatique dans 90% des cas. Tous les autres organes peuvent être touchés avec des prévalences plus (œil, peau, foie) ou moins élevées (autres organes) dont le rein qui semble être touché dans environ 2% des cas d'après la littérature (24-27). En France, sa fréquence n'est pas précisément connue, mais dans une étude rétrospective ancienne de plus de 500 patients, une atteinte rénale avait été recensée dans 2% des cas (25). L'atteinte rénale est secondaire à deux mécanismes principaux, possiblement intriqués. Le premier mécanisme est lié à la formation de granulomes immunitaires dans les reins, entraînant une néphropathie tubulo-interstitielle, le second est un trouble du métabolisme calcique avec hypercalcémie et hypercalciurie. Ce trouble du métabolisme calcique, intimement lié à la pathogénie de la sarcoïdose, résulte de la sécrétion inappropriée de calcitriol par les granulomes formés au niveau des localisations viscérales de la maladie et ses conséquences sont le risque immédiat d'hypercalcémie parfois sévère, et surtout à long terme le développement de lésions de néphrocalcinose (28, 29). L'hypercalcémie est de bon pronostic, et est facilement corrigée par le traitement. Le pronostic de la néphropathie tubulo-interstitielle de la sarcoïdose est plus réservé malgré le traitement avec, le plus souvent, la persistance d'une insuffisance rénale chronique, et plus rarement une insuffisance rénale terminale avec la nécessité d'un traitement de suppléance.

L'atteinte rénale est découverte le plus fréquemment en même temps que les autres manifestations de la sarcoïdose mais elle peut apparaître dans un second temps dans 20% des cas, parfois plusieurs années après le début de la maladie. Le contexte est souvent très évocateur avec des adénopathies intrathoraciques hilaires bilatérales typiques ou une atteinte pulmonaire micronodulaire diffuse de distribution lymphatique en tomodensitométrie, une hypercalcémie, une élévation supérieure à 2 N de l'enzyme de conversion ou une alvéolite lymphocytaire CD4+ sur le lavage broncho-alvéolaire. Dans les cas difficiles, une double évaluation par un néphrologue et, soit un pneumologue soit un interniste, permettra d'établir le diagnostic de sarcoïdose, et son impact global et rénal.

### 2.2.2 Sarcoïdose rénale et corticothérapie

L'atteinte rénale granulomateuse de la sarcoïdose nécessite toujours un traitement pour corriger et maintenir la fonction rénale, traitement qui repose sur la corticothérapie depuis l'observation de Berger et Relman en 1955 (1). L'objectif du traitement est de contrôler les lésions inflammatoires granulomateuses et de prévenir l'évolution vers la fibrose. La corticothérapie a une action directe sur le granulome, et indirecte sur la progression de la fibrose grâce au contrôle des lésions granulomateuses. De plus, la corticothérapie inhibe la surexpression de la 1-alpha-hydroxylase de la vitamine D et la sécrétion inappropriée de calcitriol au niveau des lésions granulomateuses à l'origine de l'hypercalcémie. La plupart des patients répondent particulièrement bien à la corticothérapie orale (1-13). Le traitement de la néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse (NTIG) au cours de la sarcoïdose n'est pas codifié, et il n'existe à ce jour aucune étude prospective randomisée. La plupart des auteurs s'accordent pour recommander une corticothérapie orale entre 0,5 et 1 mg/kg/j de prednisone (14).

Dans l'étude rétrospective monocentrique non contrôlée rapportée par Rajakariar et al en 2006 (12), 19 patients souffrant de NTIG histologiquement prouvée ont été inclus, et ont bénéficié d'un traitement relativement standardisé avec une posologie initiale de prednisone de 0,5 mg/kg/j, diminuée de 5 mg chaque semaine dès que la fonction rénale était stabilisée pour atteindre une posologie comprise entre 5 et 7,5 mg/j (12). Les auteurs rapportent une amélioration statistiquement significative du débit de filtration glomérulaire estimé par MDRD simplifié (DFGe) à 1 an ( $p < 0,01$ ) et à la fin du suivi ( $p < 0,01$ ) (médiane 84 mois). Le DFGe est calculé selon la formule  $DFGe = 186 \times (Créat/88,4)^{-1,154} \times Age^{-0,203} \times 0,742$  si sexe féminin ;  $\times 1,212$  si sujet d'origine africaine. La DFGe passait de  $26 \pm 14$  mL/min à  $48 \pm 7$  mL/min après un an de traitement ( $p < 0,01$ ).

Dans notre étude multicentrique rétrospective du Groupe Sarcoïdose Francophone (GSF) portant sur 47 patients, la médiane de suivi était de 24 mois [3-180 mois] (15). Tous les patients avaient été traités par une corticothérapie initiale, prednisone per os, à la posologie de 1 mg/kg/j pour 39 patients, à la posologie de 0,7 mg/kg/j pour 6 patients, et à la posologie de 0,5 mg/kg/j pour 2 patients. Dix patients ont reçu 3 bolus IV de méthylprednisolone à la posologie de 6 à 15 mg/kg/j. La durée médiane de traitement initial était de 18 mois [1-48 mois]. Le DFGe par MDRD simplifié médian initial était de 28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le DFGe médian à 1 mois était de 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [7-130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], et de 48 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [5-94 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>] à 1 an. Le DFGe médian à la fin du suivi était de 48 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [5-104 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]. La réponse au traitement a été appréciée en fonction de la différence en pourcentage entre le DFGe avant et après traitement (DFG) : réponse complète si le DFG était > 50%, réponse partielle si le DFG était compris entre 0 et 50% et réponse défavorable si le DFG était négatif. Une réponse favorable au

## CORTICOÏDOSE

traitement a été observée chez 32 des 38 patients (84%), dont 60,5% de réponse complète et 23,5% de réponse partielle. Les résultats de l'étude GSF sont donc similaires à l'étude de Rajakariar (12, 15 et voir tableau 1 ci-dessous). Ces deux études démontrent l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement de la sarcoïdose rénale.

**Tableau 1 : Comparaison entre la série de Rajakariar et série GSF**

Etude	Nombre de patients	DFGe initial en mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	DFGe à la fin du suivi en mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Suivi médian en mois
Rajakariar (12)	19	26 ± 14	48 ± 6,8	84
GSF (15)	47	28 ± 19	48 ± 19	24

### 2.2.3 Intérêt des bolus de méthylprednisolone intraveineuse à la phase aiguë de la maladie

Malgré l'efficacité de la corticothérapie aux doses standards, une proportion de patients évolue vers l'insuffisance rénale chronique. Ainsi, dans l'étude GSF, à la fin du suivi, 66% des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, 23% des patients un DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> tandis que 3 (6%) étaient au stade d'insuffisance rénale terminale (DFGe <15mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ces données sont comparables à celles de la littérature (12-14).

De plus, l'étude a permis de mettre en évidence deux facteurs pronostiques :

1. La réponse à 1 mois est prédictive de la réponse à 1 an (OR=7 ; IC95% : 2-41 ; p<0,01) et de la réponse à la fin du suivi (OR=7,6 ; IC 95% : 2-41 ; p=0,001).
2. Un stade avancé de fibrose rénale sur la biopsie rénale préthérapeutique est prédictif d'une évolution défavorable.

Ces données suggèrent donc que la corticothérapie est efficace sur les lésions granulomateuses à la phase aiguë de la maladie, permettant d'endiguer l'évolution vers la fibrose rénale, mais ne l'est plus sur les lésions de fibrose déjà installées. En se basant sur ces données, il apparaît nécessaire de traiter plus intensément les patients ayant une sarcoïdose rénale à la phase initiale du traitement pour stopper au plus vite la progression de lésions de fibrose dès l'initiation du traitement. Certaines localisations de la sarcoïdose, notamment l'atteinte cérébrale, sont traitées par de fortes posologies de corticoïdes administrés par voie intraveineuse (16). En néphrologie, les bolus IV de méthylprednisolone, de 15 mg/kg/j, pendant 3 jours, représentent le traitement de référence des formes sévères de néphropathies glomérulaires prolifératives lupiques mais aussi des vascularites nécrosantes (17). Ces constatations ont incité certains cliniciens à utiliser des doses plus importantes de corticoïdes sous forme de bolus intraveineux de méthylprednisolone à la phase

## *CORTICOÏDOSE*

initiale du traitement de l'atteinte rénale de la sarcoïdose, relayé par une corticothérapie orale (prednisone) à plus faible dose.

Ainsi, dans l'étude GSF (15), 10 patients avaient reçu des bolus de méthylprednisolone intraveineuse à la phase aiguë de la maladie, à des posologies journalières de 500 mg à 1 g, pendant 3 jours. Ces patients avaient un DFGe initial plus altéré que les patients du groupe sans bolus (respectivement :  $16 \pm 10,8$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> versus  $31,53 \pm 19,64$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, p=0,021). Le traitement a permis une correction de cette différence et à la fin du suivi, 5 des 10 patients (50%) traités par bolus IV avaient un DFGe > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par comparaison à 10 des 36 patients (27,7%) traités aux doses standards. En prenant comme critère de réponse favorable une amélioration du DFGe  $\geq 50\%$  entre le DFGe avant et après traitement, l'analyse de la réponse à 1 an, montre que 8 (80%) patients étaient répondeurs dans le groupe avec bolus IV et 2 (20%) patients non répondeurs. Dans le groupe sans bolus IV, 20 patients étaient répondeurs (57,1%) et 15 non répondeurs. La différence était non significative (p=0,27) en raison du faible effectif et du manque de puissance.

Dans une deuxième étude rétrospective de sarcoïdose rénale du groupe « Valenciennes-Lille » (Thèse de médecine de Fabrice Mihout et article en préparation Mihout F, Vanhille P. « Renal granulomatous sarcoidosis : long term follow up and efficacy of methylprednisolone pulses : a series of 33 patients »), 17 patients sur un effectif de 33 patients ont été traités à la phase initiale par un bolus IV de méthylprednisolone de 500-1000 mg/j pendant 3 jours. Dans ce groupe, la récupération rénale définie par la différence de DFGe entre les valeurs avant et après traitement à la fin du suivi était de  $266 \pm 61\%$  et de  $97 \pm 31\%$  (p=0,046) dans le groupe traité per os. En prenant comme critère de réponse positive un doublement du DFGe entre le DFGe initial et celui à un an, nous avons pu mettre en évidence une réponse positive chez 75% des patients traités par bolus par rapport à 30% chez les patients traités seulement par voie orale (p = 0,03). Ces données suggèrent donc une amélioration de l'efficacité des bolus IV de méthylprednisolone (500-1000 mg/j pendant 3 jours) comparée à celle obtenue avec une corticothérapie orale (prednisone) de 1 mg/kg/j. Ces résultats confortent l'hypothèse physiopathologique qu'un traitement plus intense à la phase initiale de la maladie résulte en une meilleure efficacité sur l'amélioration de l'atteinte rénale. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé dans ces deux études rétrospectives.

### ***2.3 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus***

#### **Bénéfices attendus**

Compte tenu de l'ensemble des données obtenues par l'étude du groupe GSF et celles du groupe « Valenciennes et Lille », et du fait que l'efficacité des bolus IV de méthylprednisolone a largement été démontrée dans d'autres néphropathies en particulier secondaires au lupus et aux

vascularites nécrosantes (17-19), nous pensons qu'une intensification thérapeutique initiale par des bolus IV de méthylprednisolone pourrait endiguer plus rapidement le processus granulomateux, et, par conséquent, éviter la progression vers la fibrose et le développement d'une insuffisance rénale chronique.

### **Risques prévisibles et connus**

Les effets indésirables des bolus IV de méthylprednisolone sont rares, transitoires et peu différents de ceux observés avec la corticothérapie à plus faible dose (20).

Les risques prévisibles de la recherche sont ceux liés :

- à la perfusion soit un hématome cutané en regard de la ponction de la veine, une infection locale de type veinite ou lymphangite ou exceptionnellement une bactériémie.
- aux fortes doses de corticoïdes administrées par voie intraveineuse. D'exceptionnels troubles du rythme cardiaque ont été rapportés et favorisés par une perfusion trop rapide.

Les corticoïdes, indépendamment de la recherche, ont de nombreux effets indésirables. Ces effets indésirables s'amenuisent avec la réduction de la posologie et sont majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement. La fréquence des effets indésirables diminue avec l'observance de mesures associées qui seront préconisées par l'investigateur. Les principaux effets indésirables incluent les troubles métaboliques dont la baisse de la kaliémie, l'apparition d'un diabète ou son aggravation ; mais aussi une prise de poids, une augmentation de la pression artérielle. Les troubles cutanés induits par les corticoïdes sont une fragilité cutanée, l'apparition d'hématome et une pilosité accrue. Les corticoïdes peuvent entraîner une faiblesse musculaire et une ostéoporose, une modification de l'humeur avec le plus souvent une insomnie, une excitation et une majoration de l'appétit. La corticothérapie peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Les patients d'origine africaine ou ayant voyagé récemment en Afrique recevront un traitement antiparasitaire systématique. Une tuberculose infection sera recherchée et traitée. Les antécédents de tuberculose, feront l'objet d'un traitement selon les recommandations.

### **2.4 Description et justification de la voie d'administration, de la posologie du schéma d'administration et de la durée du traitement**

La méthylprednisolone sera administrée sous forme de bolus IV à la posologie de 15 mg/kg/j pendant 3 jours. Il s'agit du corticoïde le plus couramment utilisé dans les maladies qui nécessitent de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse (17, 18, 20). Ce médicament est largement utilisé dans les formes les plus sévères de néphropathies lupiques ou au cours des vascularites à

## **CORTICOÏDOSE**

ANCA et dans d'autres maladies inflammatoires sévères. La méthylprednisolone est déjà utilisée dans les sarcoïdoses à localisation cérébrale (16). La posologie de 15 mg/kg/j pendant 3 jours sans dépasser un gramme est celle utilisée dans les pathologies citées ci-dessus et correspond à l'usage de traitements empiriques ayant démontré leur efficacité.

Comme mentionné plus haut, le traitement de la sarcoïdose rénale repose sur la corticothérapie orale (prednisone), à la posologie initiale de 1 mg/kg puis progressivement décroissante pour atteindre 10 à 5 mg/j à un an. Ce schéma d'administration correspond à la prise en charge habituelle de cette pathologie.

### **2.5 Description de la population à étudier**

#### **Potentiel de recrutement**

Compte tenu de la relative rareté de la localisation rénale dans la sarcoïdose, une étude multicentrique nationale est nécessaire et suffisante pour inclure le nombre de patients requis. L'estimation minimale du recrutement attendu auprès des équipes prêtes à s'engager dans l'étude est de 35/an. Cette estimation a été obtenue en prenant la précaution d'éviter une double comptabilité de mêmes cas liée à la fréquence d'un double suivi (par exemple en médecine interne et en néphrologie).

Le potentiel d'inclusion par an et par centre est présenté ci-dessous et résulte d'une étude de faisabilité réalisée en 2010.

<b>Centres</b>	<b>Potentiel d'inclusion / 10 mois</b>
Service de Néphrologie, CHU Limoges, Marie Essig	1
Service de Néphrologie, CHU Marseille, Bertrand Dussol	1
Service de Pneumologie, CHU Marseille, Martine Raynaud-Gaubert	
Service de Médecine Interne, CHU Marseille, Nicolas Schleinitz	
Service de Néphrologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, Hassan Izzedine	3-5
Service de Médecine Interne, CHU Pitié-Salpêtrière, Catherine Chapelon-Abriç	
Service de Néphrologie, CHU K. Bicêtre, Paris, Hélène François	1-2
Service de Néphrologie, Meaux, Ibrahim Farah	1
Service de Pneumologie, Meaux, Michel Grivaux	
Service de Néphrologie, CHU St-Louis, Paris, Evangéline Pillebout	1-2
Service de Néphrologie, CHU Bichat, Paris, Eric Daugas	3
Service de Médecine Interne, CHU Bichat, Thomas Papo	
Service de Pneumologie, HEGP, Paris, Dominique Israel-Biet	1-3
Service de Néphrologie, HEGP, Paris, Alexandre Karras	
Service de Néphrologie, CHU Necker, Paris, Aurélie Hummel	2-3

**CORTICOÏDOSE**

Service de Néphrologie, Avignon, David Verhelst	2
Service de Pneumologie, CHU Rennes, Philippe Delaval	2-3
Service de Néphrologie, CHU Rennes, Cécile Vigneau	
Service de Néphrologie, CHU H. Mondor, Paris, Vincent Audart	2-3
Service de Médecine Interne, CHU H. Mondor, Paris, Matthieu Mahevas	
<b>Centres</b>	<b>Potentiel d'inclusion / 10 mois</b>
Service de Pneumologie, CHU Amiens, Eline Magois	2-4
Service de Néphrologie, CHU Amiens, Gabriel Choukroun	
Service de Néphrologie, Valenciennes, Philippe Vanhille	2
Service de Néphrologie, Montreuil, Xavier Belenfant	2
Service de Néphrologie, CHU Lille, Arnaud Lionet	2
Service de Pneumologie, CHU Lille, Benoît Wallaert	
Service de Pneumologie, CHU Lyon, Vincent Cottin	2-4
Service de Néphrologie, CHU Lyon (hôpital Lyon Sud), Maurice Laville	
Service de Médecine Interne, CHU Lyon, Pascal Sève	
Service de Néphrologie, CHU Lyon (Hôpital Edouard Herriot), Laurent Juillard	
Service de Néphrologie, Suresnes-Foch, Michel Delahousse	2
Service de Pneumologie, Suresnes-Foch, Louis-Jean Couderc	
Service de Néphrologie, CHU Nice, Guillaume Favre	1
Service de Pneumologie, CHU Bobigny-Avicennes, Dominique Valeyre	5
Service de Néphrologie, CHU Tenon, Jean-Jacques Boffa	
Service de Pneumologie, CHU Tenon, Jean-Marc Naccache	
Service de Pneumologie, CHU Cochin, Paris, Pierre-Régis Burgel	1-3
Service de Médecine interne, CHU Cochin, Paris, Luc Mouthon	
Service de Pneumologie, CHU Rouen, Stéphane Dominique	3
Service de Néphrologie, CHU Rouen, Michel Godin	
Service de Pneumologie, CHU Strasbourg, Sandrine Hirschi	1
Service de Pneumologie, CHU Toulouse, Grégoire Prévot	1
Service de Néphrologie, CHU Toulouse, Dominique Chauveau	
Service de Pneumologie, CHU Pointe à Pitre, Gilbert Cadelis	1
Service de Pneumologie, CH Evreux, Anas Mehdaoui	0-1
Service de Néphrologie, CH Evreux, Chamaa Kahil	
Service de Pneumologie, CHU Nantes, Patrick Germaud	2
Service de Médecine Interne, CHU Nantes, Mohamed Hamidou	
Service de Néphrologie, CHU Nantes, Fadi Fakhouri	
Service de Néphrologie, CHU Brest, Yannick Le Meur	1-2

## *CORTICOÏDOSE*

Service de Néphrologie, CHU Nancy, Stéphanie Bourry	1-2
Service de Pneumologie, CHU Reims, Sandra Dury	0-2
Service de Néphrologie, CHU Reims, Alain Wynckel	
Service de Néphrologie, CHU Poitiers, Franck Bridoux	1-2
Service de Néphrologie du CHU de Clermont Ferrand	2
<a href="#">Service de Néphrologie du CHU de Strasbourg</a>	<u>1-2</u>
<b>Total</b>	<u>49-72</u>

### **2.6 Références bibliographiques**

- 1- Berger KW, Relman AS. Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney; report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. *N Engl J Med* 1955;252(2):44-9.
- 2- Coutant R, Leroy B, Niaudet P, et al. Renal granulomatous sarcoidosis in childhood: a report of 11 cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158(2):154-9.
- 3- Guenel J, Chevet D. Interstitial nephropathies in sarcoidosis. Effect of corticosteroid therapy and long-term evolution. Retrospective study of 22 cases. *Néphrologie* 1988;9(6):253-7.
- 4- Brause M, Magnusson K, Degenhardt S, Helmchen U, Grabensee B. Renal involvement in sarcoidosis--a report of 6 cases. *Clin Nephrol* 2002;57(2):142-8.
- 5- Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20(2):126-32.
- 6- Hannedouche T, Grateau G, Noel LH, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(1):18-24.
- 7- Simonsen O, Thysell H. Sarcoidosis with normocalcemic granulomatous nephritis. Five case reports and a review of 24 cases in the literature. *Nephron* 1985;40(4):411-7.
- 8- McCurley T, Salter J, Glick A. Renal insufficiency in sarcoidosis. A clinical and pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(5):488-92.
- 9- Duvic C, Herody M, Rossignol P, Lecoules S, Didelot F, Nedelec G. Renal manifestations of sarcoidosis. A report of nine cases]. *Rev Med Interne* 1999;20(3):226-33.
- 10- Grateau G, Hannedouche T, Dehaine V, et al. Renal failure disclosing interstitial granulomatous nephropathy of sarcoidosis. 4 cases. *Presse Med* 1988;17(27):1393-5.

## *CORTICOÏDOSE*

- 11- Kettritz R, Goebel U, Fiebeler A, Schneider W, Luft F. The protean face of sarcoidosis revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2690-4.
- 12- Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006;70(1):165-9.
- 13- Carmichael P, O'Donnell JP. The protean face of renal sarcoid. *J Nephrol* 2003;16(5):721-
- 14- Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(5):856-70.
- 15- Mahevas M; Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, Cordonnier C, Makdassi R, Piette JC, Naccache JM, Cadranet J, Duhaut P, Choukroun G, Ducroix JP, Valeyre D. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Mar;88(2):98-106
- 16- Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. *Arch Neurol*. 2007 May;64(5):691-6.
- 17- Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol*. 2010 Jun 24;11:12.
- 18- Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1603-11.
- 19- Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, Nagy M, Gaede KI, Franke A, Haesler R, Koch A, Lengauer T, Seegert D, Reiling N, Ehlers S, Schwinger E, Platzer M, Krawczak M, Müller-Quernheim J, Schürmann M, Schreiber S. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in *BTNL2*. *Nat Genet*. 2005 Apr;37(4):357-64.
- 20- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992 Sep 26;340(8822):741-5.
- 21- Ponticelli, Claudio. Current Treatment Recommendations for Lupus Nephritis. *Drugs*. 40(1):19-30, July 1990.

## **CORTICOÏDOSE**

- 22-Rybicki BA, Major M, Popovich J, Jr., Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145(3):234-41.
- 23-Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):736-55.
- 24-Chapelon-Abriç C. Epidemiology of sarcoidosis and its genetic and environmental risk factors. *Rev Med Interne* 2004;25(7):494-500.
- 25-Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53(2):53-60
- 26-Chapelon C, Uzzan B, Piette JC, Jacques C, Coche E, Godeau P. Sarcoidosis in internal medicine. A cooperative study of 554 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;135(2):125-31
- 27-Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990;7(1):50-7.
- 28-Emenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22(2):83-6
- 29-Meyrier A, Messier G, Rainfray M, Delahousse M, Valeyre D. Inappropriate calcitriol secretion syndrome. *Presse Med* 1987;16(17):815-8
- 30-Meyrier A, Valeyre D, Bouillon R, Paillard F, Battesti JP, Georges R. Resorptive versus absorptive hypercalciuria in sarcoidosis: correlations with 25-hydroxy vitamin D3 and 1,25-dihydroxy vitamin D3 and parameters of disease activity. *Q J Med* 1985;54(215):269-81.

### ***2.7 Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur***

Je, soussigné Docteur Jean-Jacques Boffa, certifie que la recherche biomédicale que je coordonnerai, sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### 3 Objectifs de la recherche

#### 3.1 Objectif principal

Evaluer l'efficacité de bolus IV de méthylprédnisolone (MP) à 15 mg/kg/j pendant 3 jours, sur l'amélioration de la fonction rénale des patients atteints d'une sarcoïdose rénale traités par corticothérapie à des doses standards par comparaison à l'absence de bolus IV de méthylprédnisolone.

#### 3.2 Objectifs secondaires

- Comparer entre les deux groupes de traitement :
  - l'efficacité des traitements à M1, M6 et M12
  - l'efficacité des traitements sur les manifestations extra-rénales
  - la sécurité thérapeutique du traitement par bolus IV en termes de troubles du rythme et de la conduction cardiaques, de diabète, de fracture de fragilité, de troubles neuropsychiatriques et d'infections
  - l'incidence des rechutes de la sarcoïdose
- Caractériser les anomalies vitamino-calciques
- Constituer une collection biologique en vue d'une recherche ultérieure sur les facteurs de prédisposition à la sarcoïdose rénale.

### 4 Conception de la recherche

#### 4.1 Critère de jugement principal

Pourcentage de patients ayant une réponse positive à M3, définie par une amélioration supérieure à 100% du DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon MDRD simplifié et/ou CKD-EPI) par rapport au DFGe avant traitement ou une normalisation de leur fonction rénale définie par la récupération de la fonction rénale antérieure à la sarcoïdose.

#### 4.2 Critères de jugement secondaires

- DFGe à M1, M6, M12
- Pourcentage de patients ayant un DFGe  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  dans chaque groupe à M1, M6 et M12
- Explorations des manifestations extra-rénales sur point d'appel clinique à M1, M3, M6 et M12

## CORTICOÏDOSE

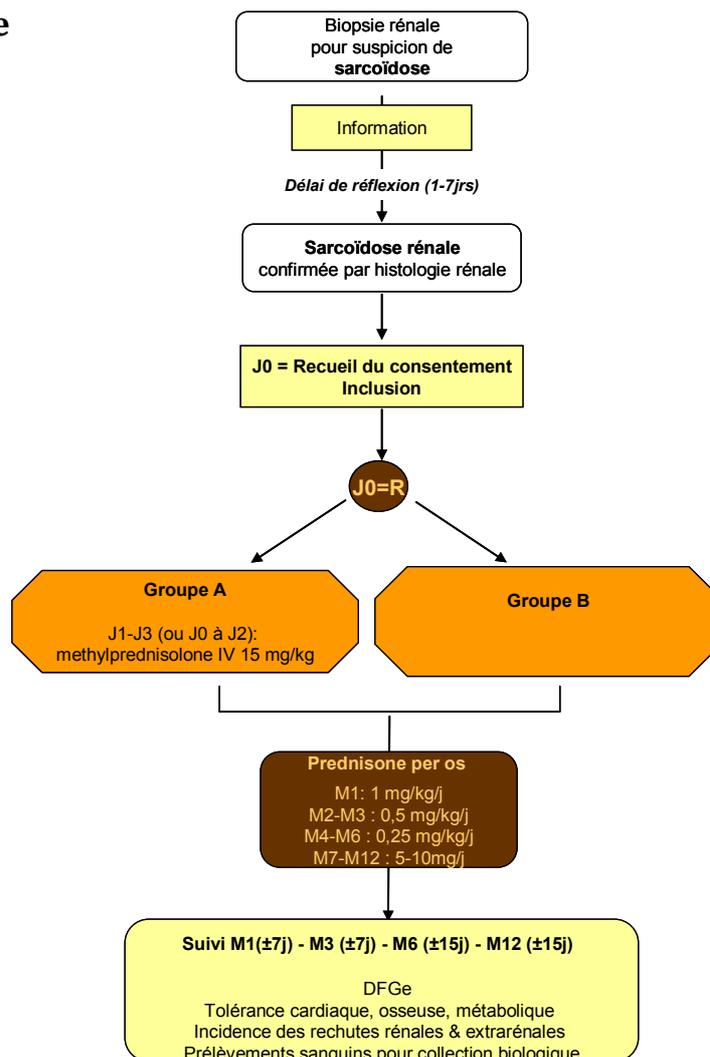
- Incidence des troubles du rythme et de conduction cardiaques, de diabète, de fracture de fragilité, de troubles neuro-psychiatriques et d'infections à M1, M3, M6 et M12
- Nombre de rechutes rénales et extra-rénales à M1, M3, M6 et M12
- Dosages sanguins et urinaires vitamino-calcique avant l'initiation du traitement.

### 4.3 Plan expérimental – déroulement pratique

Il s'agit d'une **étude multicentrique prospective randomisée ouverte en deux groupes parallèles**.

Cette étude ne sera pas réalisée contre placebo. En effet le critère de jugement principal étant un critère biologique quantitatif, il ne nous semble pas acceptable d'imposer aux patients une perfusion de placebo. Par ailleurs, cela obligerait à mettre en place une organisation complexe de double insu (placebo pour bolus IV et comprimés), n'apportant pas une valeur ajoutée au point de vue méthodologique.

#### 4.3.1 Schéma de l'étude



### 4.3.2 Déroutement pratique

#### *Sélection, inclusion et randomisation*

Les patients chez lesquels une sarcoïdose avec atteinte rénale est suspectée seront hospitalisés dans l'un des services de néphrologie, médecine interne ou de pneumologie participants afin de poser le diagnostic et évaluer l'extension de la maladie. Les patients seront informés de l'étude par le médecin investigateur. Un délai de réflexion de 1 à 7 jours, correspondant au temps nécessaire pour obtenir la confirmation histologique de l'atteinte rénale, sera accordé au patient. Le consentement sera recueilli lorsque le diagnostic de sarcoïdose avec atteinte rénale aura été établi et que les critères de sélection auront été vérifiés. Les patients seront alors inclus et randomisés dans l'un des deux groupes de traitement

- **Groupe A** : Présence d'un bolus intraveineux de méthylprednisolone (15 mg/kg/j) pendant 3 jours J1 à J3 (ou J0 à J2\*) + Corticothérapie par voie orale (prednisone 1 mg/kg/j) pendant 27 jours, débutée après la fin des bolus J4 (ou J3\*)
- **Groupe B** : Absence de bolus intraveineux de méthylprednisolone + Corticothérapie par voie orale (prednisone 1mg/kg/j) pendant 30 jours débutée à J1 (ou J0\*)

\* le traitement pourra être éventuellement débuté le jour de l'inclusion (J0), uniquement si :

- tous les examens pour vérifier les critères de sélection ont été réalisés
- le consentement a été signé
- le traitement est disponible

La durée de l'hospitalisation initiale sera dépendante de la gravité de la sarcoïdose, des atteintes viscérales et de l'évolution initiale notamment de la réponse au traitement. En pratique, la sortie de l'hôpital sera déterminée par l'équipe en charge du patient.

Par la suite, la corticothérapie par voie orale sera diminuée progressivement de manière similaire dans les 2 groupes selon un schéma habituel, avec l'objectif de 0,5 mg/kg/j au cours du 3<sup>ème</sup> mois et de 0,25 mg/kg/j au 6<sup>ème</sup> mois pour atteindre 5 à 10 mg/j à M12.

#### *Visites de suivi*

Afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité des traitements et de la bonne tolérance, nous prévoyons une visite de suivi à la fin du premier (M1 ± 7 jours), du troisième (M3 ± 7 jours), du sixième (M6 ± 15 jours) et du douzième mois (M12 ± 15 jours). Pour chacune de ces consultations, les patients auront réalisé des analyses biologiques en externe conformément à la pratique habituelle, nécessaires au suivi de leur maladie ainsi qu'à l'évaluation de la sécurité des traitements. Des consultations supplémentaires sont possibles, dont la fréquence et le nombre sont laissés à l'appréciation du médecin en charge du patient.

L'évaluation du critère principal de jugement sera réalisée à la fin du troisième mois de traitement (M3 ± 7 jours). La valeur de DFGe à M3 sera comparée à celle avant l'initiation du traitement par corticoïdes.

### ***Déroulement des visites***

Les visites, examens cliniques, prélèvements sanguins et urinaires prévus dans l'étude correspondent à la prise en charge habituelle de la maladie.

- **Visite d'inclusion (J0)**

Au cours de cette visite, l'investigateur :

- vérifie les critères d'éligibilité
- recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient
- interroge le patient pour recueillir :
  - âge, sexe, origine géographique, métier
  - les antécédents thérapeutiques, médicaux et chirurgicaux,
  - les pathologies intercurrentes
  - les traitements en cours
- réalise un examen clinique :
  - poids, taille
  - pression artérielle
- prescrit les examens biologiques suivants comme dans la prise en charge habituelle de la pathologie :
  - Biologie standard : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphatémie, bicarbonates, glycémie, uricémie, CRP, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, Phosphatases alcalines, LDH, CPK, PTH, 25-OH-D3, 1-25(OH)<sub>2</sub>-D3, électrophorèse protéines sériques, enzyme de conversion de l'angiotensine
  - Urines : protéinurie, microalbuminurie, créatininurie sur échantillon d'urines, ECBU, calciurie et phosphaturie des 24 heures.
- réalise les examens complémentaires suivants s'ils n'ont pas été réalisés, lors de l'hospitalisation initiale
  - Exploration extra-thoracique : ECG. Les autres explorations (échocardiographie et IRM) potentiellement nécessaires sont laissées à l'appréciation des investigateurs au cas par cas
  - Explorations néphrologiques : Echographie rénale et des voies urinaires,
  - Explorations pulmonaires : Radiographie de thorax. Les autres examens sont laissés à l'appréciation des investigateurs en fonction de la symptomatologie : fibroscopie bronchique ± biopsie ± lavage broncho-alvéolaire, scanner thoracique en hélice

## **CORTICOÏDOSE**

millimétrique sans injection si doute diagnostique ou signe fonctionnel respiratoire, EFR avec transfert du CO.

- Consultation d'ophtalmologie : pour la recherche d'une atteinte oculaire spécifique de la sarcoïdose

➤ Constitution de la collection biologique (cf infra)

- **Visites de suivi (M1 ± 7 jours, M3 ± 7 jours, M6 ± 15 jours, M12 ± 15 jours)**

L'investigateur recueille et/ou réalise à chacune de ces visites :

- Examen clinique général, PA, poids
- Effets indésirables potentiels
- Résultats des examens biologiques suivants :
  - NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphatémie, bicarbonates, glycémie, uricémie, CRP, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, P.Alc, LDH, CPK, PTH, 25-OH-D3, 1-25(OH)<sub>2</sub>-D3, électrophorèse protéines sériques, enzyme de conversion de l'angiotensine.
  - Urines : protéinurie, microalbuminurie, créatininurie sur échantillon d'urines, ECBU, calciurie et phosphaturie des 24 heures.
- Réalise une ostéodensitométrie osseuse de référence dans le premier mois suivant l'introduction de la corticothérapie, et à la fin de la corticothérapie soit à M12.
- Radiographie de thorax à M3 et M12
- ECG à M12
- Constitution de la collection biologique (M3) (cf infra).

- **Collection biologique**

Des prélèvements sanguins (un tube sec de 5 mL, un tube sur EDTA de 5 mL et un tube sur héparine de 5 mL) seront réalisés aux visites J0 et M3 en vue de constituer une **biothèque**. Ces tubes seront centrifugés à 1500g, 10 min, à 4°C dans les 2 heures suivant le prélèvement. Le sérum sera transféré dans des cryotubes de 2 mL puis congelé à -20°C pendant au moins 24 heures avant le transport. Un prélèvement de 2 tubes de 7 mL sur EDTA sera réalisé à J0 pour la DNAtèque. Après homogénéisation, le tube sera placé à -20°C pendant au moins 24 heures. Les échantillons seront alors acheminés à 4°C pour les prélèvements faits dans des centres AP-HP, et à -20°C sur carboglace par transporteurs spéciaux pour les centres hors AP-HP. Ils seront conservés à -80°C à la biothèque du service d'anatomo-pathologie de l'hôpital Tenon à Paris sous la responsabilité de Pr Isabelle Brocheriou. Les envois seront groupés par patient (prélèvements à J0 et M3) pour les centres hors Ile de France. Ces échantillons seront utilisés pour des recherches ultérieures dans le cadre de la pathologie étudiée.

- **Tableau récapitulatif du suivi patient**

	<b>J0</b>	<b>M1</b> ± 7 jours	<b>M3</b> ± 7 jours	<b>M6</b> ± 15 jours	<b>M12</b> ± 15 jours
Consentement <sup>1</sup>	×				
Randomisation <sup>1</sup>	×				
Examen clinique, PA, poids	×	×	×	×	×
Biologie standard (sang & urines)	×	×	×	×	×
Enzyme de conversion de l'Angiotensine	×		×	×	×
Exploration pulmonaire :					
- Radiographie du thorax	×		×		×
- Scanner	×				
- EFR	×				
ECG	×				×
Echographie rénale	×				
Ostéodensitométrie*		×			×
Prélèvements sanguins (collection biologique) <sup>1</sup>					
- Biothèque (3 x 5 mL)	×		×		
- DNAtèque (2 x 7 mL)	×				

\* cet examen est conseillé pour surveiller le retentissement osseux de la corticothérapie prolongée

**1 : actes spécifiques de la recherche**

- **Aide à la réalisation de l'étude :**

Afin d'assister les investigateurs dans leur participation à l'étude, nous prévoyons de leur apporter une aide pour la transcription des données dans l'eCRF. Ainsi, la saisie des données sera soit centralisée à l'URC-Est et réalisée par un technicien de recherche clinique, soit réalisée par l'investigateur selon son choix. En cas de saisie centralisée, les données seront saisies à partir d'un compte-rendu type, spécifique à l'étude. Ce compte-rendu rassemblera toutes les données à recueillir et sera complété par les investigateurs lors de l'inclusion et des différentes visites de suivi des patients participant au protocole. Ces comptes-rendus seront transmis à l'URC-Est après anonymisation.

### 4.3.3 Mesures préventives et traitements associés dans les deux groupes conformément à la prise en charge habituelle de la maladie

- **Contrôle de la pression artérielle** : conformément aux recommandations actuelles de néphroprotection des patients ayant une maladie rénale chronique, l'objectif de pression artérielle est une PA < 130/80 mm Hg. La lutte contre l'hypertension artérielle sera réalisée selon les recommandations de l'HAS, incluant les mesures hygiéno-diététiques dont un régime peu salé en cas de surcharge hydrosodée. Le choix des traitements antihypertenseurs est laissé à l'appréciation des investigateurs mais, dans tous les cas, **l'introduction d'un bloqueur du système rénine angiotensine (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, antagoniste récepteur de l'angiotensine 2, bloqueur de la rénine) sera différée de 3 mois**, et sera possiblement initiée après l'évaluation du critère de jugement principal (DFGe à M3) afin de ne pas le modifier par un effet hémodynamique. Cette attitude thérapeutique est légitime si le contrôle de la pression artérielle est obtenu avec une PA < 130/80 mm Hg. L'effet antiprotéinurique bénéfique de cette classe thérapeutique peut être considéré comme secondaire dans ce type de néphropathie interstitielle qui s'accompagne dans la très grande majorité des cas d'une protéinurie de faible débit. De plus, il semble logique d'introduire ce traitement néphroprotecteur à distance de l'insuffisance rénale aiguë.
- **Prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite** : comprendra la prescription d'un biphosphonate si le DFGe est supérieur à 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, et une supplémentation en vitamine D et en calcium (par exemple par calcit D3 1 cp/j), retardée de quelques semaines de l'épisode aigu pour éviter l'apparition ou l'aggravation d'une hypercalcémie, et en fonction de la surveillance étroite de la calcémie. Le traitement vitamino-calcique sera arrêté lors de la baisse de la prednisone en dessous de 7.5 mg/j selon les recommandations actuelles du traitement de l'ostéoporose cortico-induite.
- **Lutte contre le diabète cortico-induit** : comprendra des règles hygiéno-diététiques avec un régime hypocalorique hypoglycémique et la surveillance régulière de la glycémie à jeûn. Une glycémie capillaire sera réalisée les 3 premiers jours du traitement par les corticoïdes afin de dépister l'apparition d'un éventuel diabète.
- **La kaliémie** sera également surveillée et une supplémentation potassique sera administrée si nécessaire. Une hypokaliémie sera corrigée avant l'injection des bolus de méthylprednisolone.
- **Survenue de gastrite et d'ulcération favorisée par la corticothérapie** : un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons est conseillé.

- **Les patients traités par anti vitamine K** auront une surveillance accrue de leur hémostasie pour dépister un surdosage en AVK après les bolus et adapter la posologie des AVK.

#### **4.4 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais**

##### **4.4.1 Le tirage au sort**

La liste de randomisation sera établie par l'URC-Est. Elle sera équilibrée par blocs dont la taille ne sera pas communiquée à l'équipe investigatrice afin de préserver la confidentialité sur l'ordre d'attribution des traitements.

L'inclusion et la randomisation d'un patient sont réalisées par l'investigateur, grâce au module de randomisation Cleanweb. Ce système, accessible par internet, réalisera :

- la randomisation du patient dans l'un des 2 groupes,
- l'émission d'un mail et/ou d'un fax d'inclusion/randomisation, à l'attention de l'investigateur et de l'URC ainsi que de la pharmacie à usage intérieur,
- l'édition d'une ordonnance comportant en clair le traitement attribué.

##### **4.4.2 Insu et méthodes mise en œuvre pour son maintien, procédure de levée de l'insu**

Il n'y a pas d'insu pour cette étude.

#### **4.5 Posologie et modalités d'administration du médicament expérimental**

- **Dans le 1<sup>er</sup> mois : M1**

- **Groupe A** : Bolus IV de méthylprednisolone 15 mg/kg/j sans dépasser 1 g/j pendant 3 jours de suite J1 à J3 (ou J0 à J2\*) + Corticothérapie par voie orale (prednisone) 1 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j pendant 27 jours, selon la prise en charge habituelle, débutée à la fin des bolus J4 (ou J3\*). La durée d'administration de la méthylprednisolone sera d'au moins 30 minutes associée à une surveillance clinique.
- **Groupe B** : Absence de bolus IV de méthylprednisolone + Corticothérapie par voie orale (prednisone) de 1 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j pendant 30 jours, conformément à la prise en charge habituelle débutée à J1 (ou J0\*).

\* le traitement pourra être éventuellement débuté le jour de l'inclusion (J0), uniquement si :

- tous les examens pour vérifier les critères de sélection ont été réalisés
- le consentement a été signé

- le traitement est disponible

- **Après le 1<sup>er</sup> mois (M2-M12)**

Conformément à la pratique habituelle, la corticothérapie orale sera progressivement diminuée de 20 mg par mois, par palier de 10 mg tous les 15 jours pour atteindre 0,5 mg/kg/j au cours du troisième mois (M3) et 0,25 mg/kg/j au cours du sixième mois (M6), et 5 à 10 mg/j au douzième mois (M12).

#### ***4.6 Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux***

L'hémisuccinate de méthylprednisolone est conditionné dans un flacon en verre (conditionnement primaire). Pour l'étude, seul le dosage de 500 mg (sous forme d'hémisuccinate de méthylprednisolone : 633,5 mg/flacon) sera utilisé.

Pour un patient, il est prévu un maximum de 6 étuis contenant chacun 1 flacon de 500 mg (la dose de 1 g correspondant à la « dose plafond » par administration).

Le conditionnement secondaire et l'étiquetage sont réalisés par l'AGEPS-AP-HP spécifiquement pour cette recherche biomédicale et conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur. Une vignette détachable par boîte sera prévue pour assurer la traçabilité de l'administration.

#### ***4.7 Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux***

- **Approvisionnement des centres investigateurs :**

Un stock initial de 12 étuis sera mis à disposition à la pharmacie de chaque centre investigateur lors de son ouverture. Le réapprovisionnement sera effectué au fur et à mesure des inclusions.

- **Dispensation et traçabilité des traitements au cours de l'hospitalisation :**

Une ordonnance nominative spécifique à la recherche sera établie pour chacune des administrations. Les dispensations seront réalisées par la pharmacie du centre investigateur.

Le pharmacien reportera lors de la dispensation, le numéro d'inclusion du patient et ses initiales sur les unités de traitement.

Les administrations auront lieu en hospitalisation et feront l'objet d'une traçabilité sur la fiche infirmière. Les vignettes présentes sur les boîtes seront collées sur la fiche au fur et à mesure des administrations. Cette fiche une fois complétée sera conservée dans le dossier médical du patient.

- **Comptabilité**

L'ARC de l'étude sera responsable du suivi des inclusions dans l'étude, qu'il communiquera à l'AGEPS, et au DRCD.

Il a la charge des opérations de comptabilité, opérations de réconciliation de la méthylprednisolone sur site.

- **Destruction des produits en cours ou en fin d'essai :**

Les flacons vides ou entamés seront détruits dans le service de soin ou par la pharmacie selon le circuit habituel des déchets adapté à la nature des produits manipulés.

Les boîtes non utilisées, ou non dispensées seront détruites sur site par la pharmacie d'établissement après visite et comptabilité par l'ARC de l'étude, sauf décision contraire.

#### **4.8 Durée de la recherche**

- Durée de participation pour un patient : 12 mois
- Période d'inclusion : 24 mois
- Durée totale de l'étude : 36 mois

#### **4.9 Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire**

##### **4.9.1 Arrêt de la participation d'une personne à la recherche**

A tout moment, un patient peut décider d'arrêter prématurément l'étude. Il sera alors traité selon le traitement standard (corticothérapie par voie orale). La raison sera recherchée par l'investigateur principal du centre hospitalier concerné. De même, l'investigateur peut décider de l'arrêt de l'étude s'il considère que la poursuite de l'étude est préjudiciable au patient.

L'absence d'efficacité du traitement à la fin du premier mois ou l'aggravation de la maladie, notamment l'apparition de manifestations extra-rénales et la nécessité d'un renforcement thérapeutique par des immunosuppresseurs dans les trois mois, entraîneront l'arrêt de l'étude pour le patient.

Les patients présentant des effets indésirables comme un sepsis sévère ou une intolérance notamment une allergie à l'hémisuccinate de méthylprednisolone justifiant l'arrêt du médicament arrêteront prématurément l'étude.

##### **4.9.2 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche**

L'arrêt de l'étude pourrait être décidé en cas de publication de résultats d'études démontrant la supériorité d'efficacité d'autres traitements que les corticoïdes.

#### **4.10 Identification de toutes les données à recueillir**

##### **4.10.1 Visite d'inclusion (J0)**

- **Données générales sur le patient**

- Date de consultation
- Age, sexe
- Origine géographique (pathologie plus fréquente dans les populations Afro-Américaines)
- Métier
- Poids, taille
- Pression artérielle
- Randomisation / Résultat

- **Données sur la pathologie**

- Date des premières manifestations de la maladie
- Date de la biopsie rénale
- Résultats histologiques de la biopsie
- Localisations antérieurement connues de la sarcoïdose
- Atteintes viscérales en cours de la sarcoïdose

- **Antécédents thérapeutiques**

- Médicaux
- Chirurgicaux

- **Pathologies intercurrentes**

- **Traitements en cours**

- Bloqueurs du système rénine-angiotensine (oui/non, date de début du traitement, DCI, classe pharmacologique, posologie)
- Autres

- **Date et résultats des examens biologiques et de l'imagerie d'exploration**

- Biologie standard : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphatémie, bicarbonates, glycémie, uricémie, CRP, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, LDH, CPK, PTH, 25-OH-D3, 1-25(OH)<sub>2</sub>-D3, électrophorèse protéines sériques, enzyme de conversion de l'angiotensine
- Urines : protéinurie, microalbuminurie, créatininurie sur échantillon d'urines, ECBU, calciurie et phosphaturie des 24 heures.
- Exploration extra-thoracique : ECG
- Explorations néphrologiques : Echographie rénale et des voies urinaires,

## **CORTICOÏDOSE**

- Explorations pulmonaires : Radiographie de thorax ( $\pm$  fibroscopie bronchique  $\pm$  biopsie  $\pm$  lavage broncho-alvéolaire) ; scanner thoracique en hélice millimétrique sans injection si doute diagnostique ou signe fonctionnel respiratoire ; EFR avec transfert du CO.

### **4.10.2 Suivi à 1, 3, 6 et 12 mois**

- **Données générales**

- Date de la consultation
- Examen clinique général
- Poids
- Pression artérielle debout et couché
- Traitement en cours dont la posologie pour les corticoïdes
- Recueil des évènements indésirables depuis la mise sous traitement
- Date d'arrêt du traitement si applicable
- Date et résultat ostéodensitométrie (1 et 12 mois)
- Date et résultat ECG (6 mois)
- Date et résultat radiographie du thorax (3 et 6 mois)

- **Date et résultats des examens biologiques**

- Biologie standard : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphatémie, bicarbonates, glycémie, uricémie, CRP, ASAT, ALAT, gGT, Phosphatases alcalines, LDH, CPK, PTH, 25-OH-D3, 1-25(OH)<sub>2</sub>-D3, électrophorèse protéines sériques, enzyme de conversion de l'angiotensine
- Urines : protéinurie, microalbuminurie, créatininurie sur échantillon d'urines, ECBU, calciurie et phosphaturie des 24 heures.
- Dosage urinaire de la prednisone (en cas de doute sur l'observance du traitement).

### **4.11 Distinction procédures soin - procédures recherche**

En ce qui concerne les traitements, seuls les bolus IV de méthylprednisolone sont ajoutés par rapport à la prise en charge habituelle de la sarcoïdose rénale.

S'ajoutent à cela les procédures liées à l'organisation du protocole (randomisation) et à la constitution de la collection (prélèvements sanguins).

Les examens biologiques (sang et urines), les explorations néphrologiques, pulmonaires, osseuse (ostéodensitométrie) et extra-thoracique (ECG) ainsi que les visites de suivi à 1, 3, 6 et 12 mois entrent dans le cadre de la prise en charge habituelle de la pathologie.

## 5 Sélection des personnes de la recherche

### 5.1 Critères d'inclusion

- ✓ Age  $\geq$  18 ans
- ✓ Insuffisance rénale aiguë avec DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, définie par une élévation  $> 25\%$  de la valeur initiale ou une élévation  $> 30$   $\mu$ mol/l, depuis moins de 3 mois.
- ✓ Critères diagnostiques de sarcoïdose selon ATS/ERS/WASOG (Am J Respir Crit Care Med 1999)
- ✓ Biopsie rénale compatible avec une sarcoïdose rénale :
  - Néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse, et atteinte extra-rénale de la sarcoïdose prouvée histologiquement ou évocatrice.

**Ou**

  - Néphropathie tubulo-interstitielle sans granulome et atteinte extra-rénale de la sarcoïdose prouvée histologiquement.
- ✓ Patient ayant signé le consentement de l'étude
- ✓ Patient bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou ayant droit (sauf AME)

### 5.2 Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- ✓ Posologie de corticoïdes supérieure à 0,25 mg/kg/j équivalent prednisone
- ✓ Introduction d'un immunosuppresseur dans le mois précédant l'inclusion (excepté les immunosuppresseurs locaux)
- ✓ Autre cause de granulomatose rénale ou de néphropathie tubulo-interstitielle
- ✓ Atteinte rénale isolée sans atteinte extra-rénale passée ou présente en faveur d'une sarcoïdose
- ✓ Insuffisance rénale chronique, préalable à la sarcoïdose, avec DFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- ✓ Insuffisance rénale aiguë d'autre cause. En cas d'hypercalcémie supérieure à 3 mmol/L, la correction d'une éventuelle déshydratation sera systématique par l'apport de sel, suivie du contrôle de la fonction rénale avant l'inclusion.
- ✓ Grossesse, allaitement
- ✓ Tuberculose maladie
- ✓ Sepsis non contrôlé
- ✓ Etat psychotique non contrôlé
- ✓ Hypersensibilité à l'hémisuccinate de methylprednisolone
- ✓ Prescription de médicaments provoquant des torsades de pointe (contre-indication relative), et/ou présence d'un QT long sur l'ECG.

### **5.3 Participation simultanée à une autre recherche, période d'exclusion**

Le patient ne pourra pas participer à une autre recherche biomédicale ou recherche interventionnelle pendant toute la durée de participation de l'étude.

La participation à une étude observationnelle non interventionnelle ou génétique est autorisée.

Il n'y a pas de période d'exclusion prévue avant l'inclusion du patient ni après la fin de sa participation dans l'étude CORTICOÏDOSE.

## **6 Traitements administrés**

### **6.1 Traitements nécessaires à la réalisation de la recherche**

- La prednisone (Cortancyl®, non substituable pour éviter les variations de biodisponibilité avec les génériques), considéré comme traitement de fond, per os selon les pratiques courantes et habitudes du prescripteur initial.

- La méthylprednisolone IV (cf. RCP en annexe), considérée comme le médicament expérimental.

### **6.2 Médicaments et traitements autorisés et interdits**

#### **Médicaments interdits :**

- Les médicaments à proscrire pendant les 3 premiers mois de l'étude sont :

- **les bloqueurs du système rénine-angiotensine** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, inhibiteurs de la rénine) car ils sont susceptibles de modifier le DFG par leur effet hémodynamique rénal. Ainsi les bloqueurs du système rénine-angiotensine ne doivent pas être débutés avant l'évaluation de la fin du troisième mois. En revanche, ces médicaments pourront être poursuivis s'ils ont été débutés avant la maladie actuelle et si l'évaluation de la fonction rénale basale a été réalisée sous traitement.
- **Les immunosuppresseurs** (excepté les immunosuppresseurs locaux) sont à proscrire pendant les 3 premiers mois de l'étude, car ils risquent de modifier la réponse aux corticoïdes sur la sarcoïdose rénale. Ainsi les immunosuppresseurs ne doivent pas être débutés avant l'évaluation de la fin du troisième mois. En revanche, ces médicaments pourront être poursuivis sans modification s'ils ont été débutés au minimum un mois avant l'inclusion dans l'étude.

- De même, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont à proscrire pendant toute la durée de participation à l'étude, en raison de l'insuffisance rénale, mais aussi de leur effet hémodynamique rénal.

- Afin de ne pas interférer avec le protocole, les autres corticoïdes de synthèse par voie générale (IV ou per OS) sont proscrits pendant la durée de l'étude, quelque soit leur mode d'administration. En revanche les corticoïdes de synthèse locaux (inhalés ou dermiques) pourront être utilisés pendant toute la durée de l'étude.

#### **Médicaments autorisés :**

Afin d'éviter les complications ulcéreuses gastriques de la corticothérapie, un traitement par un inhibiteur de la pompe à proton est conseillé selon les recommandations de l'HAS, soit chez les patients de plus de 65 ans, en présence d'antécédent d'ulcère ou lors d'une association à un traitement par aspirine à faible posologie.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux sera prescrit en association de la corticothérapie. Celui-ci reposera sur une monothérapie par rimifon pendant 9 mois selon les recommandations de l'ATS et de l'HAS, dont la posologie sera adaptée à la fonction rénale.

Les patients d'origine africaine ou ayant voyagé récemment en Afrique recevront systématiquement, à l'initiation de la corticothérapie, un traitement antiparasitaire contre l'anguillulose par ivermectine (stromectol) à la dose de 200µg/kg en une prise.

Une supplémentation en potassium sera prescrite selon la surveillance de la kaliémie.

### **6.3 Méthodes de suivi de l'observance au traitement**

L'observance thérapeutique sera appréciée systématiquement à chaque visite à l'interrogatoire, mais aussi par la constatation de signe physique d'hypercorticisme et de l'hypokaliémie fréquente lors de l'administration de fortes doses de corticoïdes. A chaque visite, l'ensemble des traitements sera listé. En cas de doute sur l'observance et tout particulièrement en cas d'aggravation de la maladie malgré le traitement, l'investigateur est invité à faire un dosage urinaire de la prednisone. Ces données seront consignées dans le CRF.

### **6.4 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (Méthylprednisolone (DCI) IV, cf. RCP en annexe).

### **6.5 Conditions de prescription**

La méthylprednisolone IV sera dispensée par la pharmacie de l'hôpital du centre investigateur.

Le traitement de fond par corticothérapie par voie orale (prednisone) sera prescrit et dispensé conformément à la prise en charge habituelle des patients.

### **6.6 Procédures d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne**

#### **6.6.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne**

A tout moment, un patient peut décider d'arrêter prématurément l'étude. Il sera alors traité selon le traitement standard. La raison sera recherchée par l'investigateur principal du centre hospitalier concerné. De même, l'investigateur peut décider de l'arrêt de l'étude s'il considère que la poursuite de l'étude est préjudiciable au patient.

L'absence d'efficacité du traitement à la fin du premier mois ou l'aggravation de la maladie notamment l'apparition de manifestations extra-rénales et/ou la nécessité d'un renforcement thérapeutique par des immunosuppresseurs dans les 3 mois suivants l'inclusion entraîneront l'arrêt de l'étude pour le patient

Les patients présentant des effets indésirables comme un sepsis sévère, une psychose cortisonique ou une intolérance notamment une allergie à l'hémisuccinate de méthylprednisolone justifiant l'arrêt du médicament arrêteront prématurément de l'étude.

### **6.6.2 Modalités et calendrier de recueil pour ces données**

Recherche d'effets indésirables au traitement et d'évènements indésirables à l'interrogatoire.  
Notification d'évènement indésirable grave.

### **6.6.3 Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant**

Les patients ne seront pas remplacés.

Le calcul de l'effectif a tenu compte de l'éventualité de 10 % de patients non évaluables.

### **6.6.4 Modalités de suivi de ces personnes**

Ces patients seront pris en charge par le médecin investigateur selon les bonnes pratiques cliniques.

## **7 Evaluation de la sécurité**

### *Les risques prévisibles de la recherche*

Les effets indésirables des bolus IV de méthylprednisolone sont rares, transitoires et peu différents de ceux observés avec la corticothérapie à plus faible dose (20).

Les risques prévisibles de la recherche sont ceux liés :

- à la perfusion soit un hématome cutané en regard de la ponction de la veine, une infection locale de type veinite ou lymphangite ou exceptionnellement une bactériémie.
- aux fortes doses de corticoïdes administrées par voie intraveineuse. D'exceptionnels troubles du rythme cardiaque ont été rapportés et favorisés par une perfusion trop rapide.

Les corticoïdes, indépendamment de la recherche, ont de nombreux effets indésirables. Ces effets indésirables s'amenuisent avec la réduction de la posologie et sont majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement. La fréquence des effets indésirables diminue avec l'observance de mesures associées qui seront préconisées par l'investigateur. Les principaux effets indésirables incluent les troubles métaboliques dont la baisse de la kaliémie, l'apparition d'un diabète ou son aggravation ; mais aussi une prise de poids, une augmentation de la pression artérielle. Les troubles cutanés induits par les corticoïdes sont une fragilité cutanée, l'apparition d'hématome et une pilosité accrue. Les corticoïdes peuvent entraîner une faiblesse musculaire et une ostéoporose, une modification de l'humeur avec le plus souvent une insomnie, une excitation et une majoration de l'appétit. La corticothérapie peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Les patients d'origine africaine ou ayant voyagé récemment en Afrique recevront un traitement antiparasitaire systématique. Une tuberculose infection sera recherchée et traitée. Les antécédents de tuberculose, feront l'objet d'un traitement selon les recommandations.

## ***7.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité***

### **7.1.1 Evènement indésirable**

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

### **7.1.2 Effet indésirable d'un médicament expérimental**

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

### **7.1.3 Evénement ou effet indésirable grave**

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.

### **7.1.4 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.

### **7.1.5 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.

## ***7.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité***

Les patients seront suivis en consultation à M1, M3, M6 et M12. A chaque consultation, un interrogatoire et un examen clinique rechercheront l'apparition d'événement indésirable. A l'examen clinique, l'investigateur vérifiera le poids et la pression artérielle, mais aussi recherchera des signes en faveur de fracture de fragilité liée à l'ostéoporose cortico-induite. La surveillance

biologique permettra de dépister un éventuel diabète, une hypokaliémie. Les examens biologiques nécessaires au suivi (cf supra) seront réalisés avant la consultation. En cas d'oubli ou selon les préférences du patient ou de l'investigateur, ce bilan biologique pourra être réalisé le jour de la consultation.

### **7.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables**

Les investigateurs doivent notifier **immédiatement** au promoteur AP-HP les événements indésirables graves tels que définis ci-dessus.

**L'investigateur complète les formulaires d'événements indésirables graves et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99** (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale inattendus).

L'investigateur doit également informer l'URC-Est en faxant le formulaire de déclaration d'événements indésirables graves aux ARC de l'étude (Tél. : 01 49 28 22 02 / Fax : 01 49 28 28 13, corticoïdose.urcest@sat.aphp.fr).

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

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

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

Soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,

Soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

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

## ***CORTICOÏDOSE***

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.

En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou à la recherche elle-même, les autorités compétentes, le Comité de Protection des Personnes et les investigateurs de la recherche devront être informés.

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.

### ***7.4 Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables***

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

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

### ***7.5 Comités spécifiques de la recherche***

#### **7.5.1 Comité indépendant de surveillance**

Compte tenu de l'utilisation courante du médicament évalué dans le protocole, il n'est pas utile d'avoir un comité indépendant de surveillance.

## 7.5.2 Comité de pilotage

Il sera constitué des initiateurs cliniciens du projet, du biostatisticien en charge du projet, des représentants du promoteur et de l'URC-EST.

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

Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des événements indésirables.

L'investigateur coordonnateur et les responsables scientifiques se réuniront pour discuter des patients dont le diagnostic de sarcoïdose rénale aura été difficile à poser. L'ARC en charge de l'étude récupérera les documents anonymisés des patients concernés. Les médecins, dont les patients seront revus, seront également invités à participer.

## 8 Statistiques

### *8.1 Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues*

Il n'y a pas d'analyse intermédiaire prévue.

L'analyse principale sera réalisée en intention de traiter (ITT).

La population de l'étude fera l'objet d'une description par groupe de traitement.

Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et seront comparées par un test du Chi deux de Pearson ou un test exact de Fisher.

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et leur écart type ou par leur médiane, l'intervalle interquartile et leur range et seront comparées par un test t de Student ou un test non paramétrique.

Le critère de jugement principal est le pourcentage de patients ayant une réponse positive à M3, définie par une amélioration supérieure à 100% du DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon MDRD simplifié et/ou CKD-EPI) par rapport au DFGe avant traitement ou une normalisation de leur fonction rénale définie par la récupération de la fonction rénale antérieure à la sarcoïdose. La formule d'estimation du DFG par CKD-EPI est celle préconisée par l'HAS depuis décembre 2011 pour ses meilleures performances ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte\\_court\\_dfg\\_creatininemie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_dfg_creatininemie.pdf)).

Si le critère de jugement principal n'est pas disponible, l'hypothèse du biais maximal sera faite et il sera considéré en échec. Il sera évalué par un test de Chi deux de Pearson ou un test exact de Fisher.

Une analyse par régression logistique pourra être envisagée pour prendre en compte d'autres facteurs d'ajustement, notamment l'âge, l'hypertension artérielle, la protéinurie, la prise de produits et/ou médicaments néphrotoxiques et l'importance de la fibrose à la biopsie rénale.

Une analyse secondaire *per protocole* sur le critère principal sera réalisée.

Les critères secondaires seront comparés entre les deux groupes avec les tests adaptés au type de variables : les variables qualitatives par un test de Chi deux de Pearson ou un test exact de Fisher et les variables quantitatives par un test t de Student ou un test non paramétrique.

### ***8.2 Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches avec sa justification statistique***

A partir des résultats de nos études rétrospectives du groupe « Valenciennes-Lille », le taux de réponse positive est observé chez 75% des patients du groupe bolus IV de methylprednisolone (MP) et chez 30% des patients du groupe corticothérapie orale.

En tenant compte d'un éventuel changement dans les pratiques médicales réduisant la différence brute entre les deux groupes de traitement et en se mettant dans la situation la plus défavorable, nous estimons le taux de réponse positive chez 71% des patients du groupe bolus IV de MP et chez 39% des patients du groupe corticothérapie orale. En situation bilatérale avec  $\alpha=0.05$  et une puissance de 80%, 35 patients par groupe au minimum sont nécessaires. En tenant compte de 10% de patients non évaluables, 80 patients au total devront être randomisés soit 40 patients par groupe.

### ***8.3 Degré de signification statistique prévu***

Tous les tests seront réalisés au seuil de 5 % en bilatéral.

### ***8.4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche***

Sans objet

### ***8.5 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides***

Aucune mesure de remplacement n'est prévue en dehors du critère principal.

### ***8.6 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale***

En cas de modifications, celle-ci sera documentée dans le rapport de fin d'étude.

### **8.7 Choix des personnes à inclure dans les analyses**

Tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse principale.

L'analyse secondaire sera réalisée sur les patients ayant terminé l'intégralité de l'étude (critère de jugement principal).

## **9 Droit d'accès aux données et documents source**

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

## **10 Contrôle et assurance de la qualité**

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

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

### **10.1 Procédures de monitoring**

Risque estimé de l'essai : B

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 : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale, visites de monitoring en fonction du nombre d'inclusions dans le centre, visite de clôture.

Avant le démarrage de l'étude, chaque investigateur participant à l'étude fournira au promoteur une copie récente de son curriculum vitae daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

Par ailleurs, chaque investigateur devra le cas échéant désigner nommément un ou plusieurs co-investigateurs dans son centre susceptibles d'inclure des patients et remplir un formulaire de délégation de fonction. Chaque co-investigateur fournira au promoteur une copie récente de son

## ***CORTICOÏDOSE***

curriculum vitae daté et signé. Chaque investigateur s'engagera, par la signature d'un engagement scientifique, à respecter les termes de la déclaration d'Helsinki, et à mener cette étude selon les bonnes pratiques cliniques (BPC) et selon le protocole. Un exemplaire daté et signé de cet engagement sera remis au promoteur.

Tous les documents de l'étude (protocole, cahier d'observation, circuit des médicaments de l'essai, procédure de randomisation, circuit des prélèvements, contacts de l'essai, brochure investigateur,...) seront remis à l'investigateur lors d'une visite de mise en place sur site par l'attaché de recherche clinique.

L'ARC en charge de l'étude effectuera une visite de mise en place dans chacune des pharmacies à usage intérieur des centres participants.

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 autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

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

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

Visite de fermeture : récupération des cahiers d'observation, bilan à la pharmacie, documents de la recherche biomédicale, archivage.

### ***10.2 Transcription des données dans le cahier d'observation***

Les données de la recherche seront recueillies et monitorées à l'aide du Cahier d'Observation Electronique CleanWEB, dans le cadre du Marché Public conclu entre l'AP-HP et TELEMEDICINE TECHNOLOGIES S.A., notifié le 17/11/2003 (sous le N° 033845) et renouvelé le 21/11/2006 (sous le N° 063844). Ces données seront centralisées sur un serveur hébergé au Département des Services Opérationnels (DSO) de l'AP-HP, 67 boulevard Bessières, 75017 PARIS.

L'eCRF sera élaboré par l'URC-Est en collaboration avec l'investigateur coordonnateur de l'étude.

## **CORTICOÏDOSE**

Le remplissage de l'eCRF sera assuré par les cliniciens sur site ou par un Technicien d'Etudes Cliniques (TEC) à l'URC-Est et à l'aide des informations transmises par les médecins investigateurs. Dans ce cas, les investigateurs utiliseront le compte-rendu type, spécifique de la recherche, contenant toutes les données nécessaires au remplissage de l'eCRF et le transmettront à l'URC-Est. Le data management sera réalisé par un data manager de l'URC-Est.

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

Les données devront être transférées dans l'eCRF au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

Les données erronées dépistées sur l'eCRF seront corrigées par la personne chargée de la saisie des données dans l'eCRF (investigateur ou TEC), personne qui se sera connectée au logiciel avec ses codes d'accès (identifiant et mot de passe). Ces codes sont strictement personnels et confidentiels et ne sont en aucun cas diffusés à un tiers ; ils contribuent à assurer la confidentialité des données et à authentifier les interventions. Les codes d'accès sont associés à un système de signature électronique qui valide les données ainsi saisies. Chaque signature est horodatée et enregistrée dans « *l'audit trail* » de la recherche. Les données signées ne sont pas modifiables, mais l'investigateur ou le TEC peut annuler sa signature s'il souhaite corriger une donnée. L'annulation de la signature fait également l'objet d'un enregistrement horodaté.

La personne participant à la recherche sera identifiée par le numéro du centre, le numéro d'inclusion dans l'étude, suivi des initiales de son nom et de son prénom (exemple : 001-0001-NP).

L'anonymat des sujets sera assuré par la mention au maximum du numéro dans la recherche, de la première lettre du nom et du prénom de la personne se prêtant à la recherche, sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés (blanc correcteur...) des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Le fichier des données informatisées sera déclaré à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

## **11 Considérations LEGALES ET éthiques**

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 fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'ordre des médecins et son numéro ADELI.*

### **11.1 Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps**

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

### **11.2 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.

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 à 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'Afssaps et d'une demande d'avis du CPP.

### ***11.3 Déclaration au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) et Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH)***

Le promoteur soumet le dossier de déclaration de collection biologique au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR), ainsi qu'à l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH).

#### ***Modification liée à la collection***

Selon l'article R1243 : « Toute modification des éléments figurant dans le dossier de demande d'autorisation est portée sans délai à la connaissance du ministre chargé de la recherche et le cas échéant du directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation. »

Toutefois, lorsque la collection a déjà fait l'objet d'un avis du comité de protections des personnes, en application des dispositions des articles L.1121-1 et suivants, l'organisme est dispensé de la saisine du comité de protection des personnes si le consentement des personnes dont sont issus les éléments biologiques inclut la possibilité de conserver les éléments à l'issue de la recherche.

Dans ce cas, il joint l'avis rendu par ce comité au dossier de demande d'autorisation.

### ***11.4 Déclaration CNIL***

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

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

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

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

### ***11.5 Note d'information et consentement éclairé***

Une note d'information expliquant le projet ainsi qu'un consentement ont été rédigés.

## **CORTICOÏDOSE**

Toutes ces informations seront expliquées au patient, au cours d'un entretien préalable à l'inclusion, avec l'un des investigateurs du projet.

Un délai de réflexion d'au moins 24 heures sera laissé au patient entre la présentation de l'étude avec remise de la note d'information et la signature du consentement.

Le consentement écrit sera recueilli auprès du patient une fois les critères d'inclusion et de non inclusion vérifiés, le patient informé et volontaire, juste avant la randomisation (Consentement et Note d'information en annexe).

### **11.6 Rapport final de la recherche**

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

## **12 Traitement des données et ARCHIVAGE**

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

*(Voir BPC, chapitre 8 : documents essentiels)*

Cet archivage indexé comporte :

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

- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

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

## **13 Financement et assurance**

### *13.1 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.

### *13.2 Engagement scientifique*

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

## **14 Règles de publication**

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

Les résultats seront rapportés dans une publication et soumis à un journal référencé avec comité éditorial. Le rang des auteurs sera défini en fonction de la contribution effective de chaque investigateur au recrutement et de chaque membre du comité de pilotage à la conception et à la réalisation de l'étude et à l'écriture de l'article, selon des règles qui seront définies lors des premières réunions d'investigateurs.

Le rang des auteurs sera le suivant : M. Mahevas, responsable scientifique, sera le premier signataire. Le biostatisticien de l'étude sera co-signataire. Un membre URC du GH STARTT

### *CORTICOÏDOSE*

(URC-Est) sera co-signataire. D. Valeyre, responsable scientifique, et J-J Boffa, investigateur coordonnateur, seront en dernière position.

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. Les publications doivent obligatoirement porter la mention: "This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (PHRCN 2011)."

L'URC-Est et l'AGEPS seront remerciées pour leur soutien logistique dans la rubrique « Acknowledgment ».

## 15 annexes

15.1 Liste des centres

N° centre	Centre	Service	Titre	Prénom-Nom	Téléphone - e-mail
001	Hôpital Tenon, Paris	Service de Néphrologie	PU-PH	Jean-Jacques Boffa	<a href="mailto:jean-jacques.boffa@tnn.aphp.fr">jean-jacques.boffa@tnn.aphp.fr</a> 01 56 01 60 29
002		Service de Pneumologie	PH	Jean-Marc Naccache	<a href="mailto:jean-marc.naccache@tnn.aphp.fr">jean-marc.naccache@tnn.aphp.fr</a> 01 56 01 61 47
003	CHU Limoges	Service de Néphrologie	PU-PH	Marie Essig	<a href="mailto:marie.essig@unilim.fr">marie.essig@unilim.fr</a> 05 55 05 64 51
004	CHU Marseille	Service de Néphrologie (Conception)	PU-PH	Bertrand Dussol	<a href="mailto:bertrand.dussol@ap-hm.fr">bertrand.dussol@ap-hm.fr</a> 04 91 38 30 43
005		Service de Pneumologie (Nord)	PU-PH	Martine Reynaud-Gaubert	<a href="mailto:martine.reynaud@ap-hm.fr">martine.reynaud@ap-hm.fr</a> 04 91 96 61 47/45
006		Service de Médecine Interne (Conception)	PU-PH	Nicolas Schleinitz	<a href="mailto:nicolas.schleinitz@ap-hm.fr">nicolas.schleinitz@ap-hm.fr</a> 04 91 38 35 01
007	Hôpital Pitié- Salpêtrière, Paris	Service de Néphrologie	PH	Hassan Izzedine	<a href="mailto:hassan.izzedine@psl.aphp.fr">hassan.izzedine@psl.aphp.fr</a> 01 42 17 72 39
008		Service de Médecine Interne	PH	Catherine Chapelon-Abrie	<a href="mailto:catherine.chapelon@psl.aphp.fr">catherine.chapelon@psl.aphp.fr</a> 01 42 17 80 01
009	Hôpital Bicêtre, Paris	Service de Néphrologie	MCU-PH	Hélène François	<a href="mailto:helene.francois@bct.aphp.fr">helene.francois@bct.aphp.fr</a> 01 45 21 27 22
010	Meaux	Service de Néphrologie	PH	Ibrahim Farah	<a href="mailto:farah.ibrahim@wanadoo.fr">farah.ibrahim@wanadoo.fr</a> 01 74 64 42 10 / 38 38
011	Hôpital St-Louis, Paris	Service de Néphrologie	PH	Evangéline Pillebout	<a href="mailto:evangeline.pillebout@sls.aphp.fr">evangeline.pillebout@sls.aphp.fr</a> 01 42 49 96 31
012	CHU Lyon	Service de Néphrologie (Edouard Heriot)	PU-PH	Laurent Juillard	<a href="mailto:laurent.juillard@chu-lyon.fr">laurent.juillard@chu-lyon.fr</a> 04 72 11 01 59
013		Service de Médecine Interne (Croix rousse)	PU-PH	Pascal Sève	<a href="mailto:pascal.seve@chu-lyon.fr">pascal.seve@chu-lyon.fr</a> 04 26 73 26 36
014		Service de Pneumologie (Bron)	PU-PH	Vincent Cottin	<a href="mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr">vincent.cottin@chu-lyon.fr</a> 04 72 35 72 05
015	Hôpital Bichat, Paris	Service de Néphrologie	PU-PH	Eric Daugas	<a href="mailto:eric.daugas@bch.aphp.fr">eric.daugas@bch.aphp.fr</a> 01 40 25 71 01
016		Service de Médecine Interne	PU-PH	Thomas Papo	<a href="mailto:thomas.papo@bch.aphp.fr">thomas.papo@bch.aphp.fr</a> 01 40 25 70 05
017	HEGP, Paris	Service de Pneumologie	PU-PH	Dominique Israel-Biet	<a href="mailto:dominique.israel-biet@egp.aphp.fr">dominique.israel-biet@egp.aphp.fr</a> 01 56 09 34 61
018		Service de Néphrologie	PH	Alexandre Karras	<a href="mailto:alexandre.karras@egp.aphp.fr">alexandre.karras@egp.aphp.fr</a> 01 56 09 37 69
019	Hôpital Necker, Paris	Service de Néphrologie	PH	Aurélie Hummel	<a href="mailto:aurelie.hummel@nck.aphp.fr">aurelie.hummel@nck.aphp.fr</a> 01 44 49 54 61
020	Avignon	Service de Néphrologie	PH	David Verhelst	<a href="mailto:dverhelst@ch-avignon.fr">dverhelst@ch-avignon.fr</a> 04 32 75 30 41 06 85 50 66 95
021	CHRU Rennes Pontchaillou	Service de Pneumologie	PU-PH	Philippe Delaval	<a href="mailto:philippe.delaval@chu-rennes.fr">philippe.delaval@chu-rennes.fr</a> 02 99 28 24 78
022		Service de Néphrologie	PU-PH	Cécile Vigneau	<a href="mailto:cecile.vigneau@chu-rennes.fr">cecile.vigneau@chu-rennes.fr</a> 02 99 28 43 96
023	CHU Mondor, Paris	Service de Néphrologie	MCU-PH	Vincent Audard	<a href="mailto:vincent.audard@hmn.aphp.fr">vincent.audard@hmn.aphp.fr</a> 01 49 81 24 53
024		Service de Médecine Interne	PH	Matthieu Mahevas	<a href="mailto:matthieu.mahevas@hmn.aphp.fr">matthieu.mahevas@hmn.aphp.fr</a> 01 49 81 20 76
025	CHU Amiens Sud	Service de Néphrologie	PU-PH	Gabriel Choukroun	<a href="mailto:choukroun.gabriel@chu-amiens.fr">choukroun.gabriel@chu-amiens.fr</a> 03 22 45 58 50
026		Service de Pneumologie	PH	Eline Magois	<a href="mailto:maois.eline@chu-amiens.fr">maois.eline@chu-amiens.fr</a> 03 22 45 59 10

## CORTICOÏDOSE

N° centre	Centre	Service	Titre	Prénom-Nom	Téléphone - e-mail
027	Valenciennes	Service de Néphrologie	PH	Philippe Vanhille	<a href="mailto:vanhille-p@ch-valenciennes.fr">vanhille-p@ch-valenciennes.fr</a> 03 27 14 30 89
028	Montreuil	Service de Néphrologie	PH	Xavier Belenfant	<a href="mailto:xavier.belenfant@chi-andre-gregoire.fr">xavier.belenfant@chi-andre-gregoire.fr</a> 01 49 20 30 64
029	Hôpital Cochin, Paris	Service de Pneumologie	PU-PH	Pierre-Régis Burgel	<a href="mailto:pierre-regis.burgel@cch.aphp.fr">pierre-regis.burgel@cch.aphp.fr</a> 01 58 41 23 71
030		Service de Médecine Interne	PU-PH	Luc Mouthon	<a href="mailto:luc.mouthon@cch.aphp.fr">luc.mouthon@cch.aphp.fr</a> 01 58 41 20 31
031	CHU Lille	Service de Néphrologie (Huriez)	CCA	Arnaud Lionet	<a href="mailto:arnaud.lionet@chru-lille.fr">arnaud.lionet@chru-lille.fr</a> 03 20 44 57 25
032		Service de Pneumologie (Calmette)	PU-PH	Benoît Wallaert	<a href="mailto:benoit.wallaert@chru-lille.fr">benoit.wallaert@chru-lille.fr</a> 03 20 44 43 18
033	Hôpital Foch, Suresne	Service de Néphrologie	PH	Michel Delahousse	<a href="mailto:michel.delahousse@hopital-foch.org">michel.delahousse@hopital-foch.org</a> 01 46 25 20 86
034		Service de Pneumologie	PU-PH	Louis-Jean Couderc	<a href="mailto:lj.couderc@hopital-foch.org">lj.couderc@hopital-foch.org</a> 01.46.25.25.44
035	CHU Nice	Service de Néphrologie	PH	Guillaume Favre	<a href="mailto:favre.g@chu-nice.fr">favre.g@chu-nice.fr</a> 04 92 03 84 28
036	CHU Bobigny- Avicennes	Service de Pneumologie	PU-PH	Dominique Valeyre	<a href="mailto:dominique.valeyre@avc.aphp.fr">dominique.valeyre@avc.aphp.fr</a> 01 48 95 51 21
037	CHU Rouen	Service de Pneumologie	PH	Stéphane Dominique	<a href="mailto:stephane.dominique@chu-rouen.fr">stephane.dominique@chu-rouen.fr</a> 02 32 88 82 47
038		Service de Néphrologie	PU-PH	Michel Godin	<a href="mailto:michel.godin@chu-rouen.fr">michel.godin@chu-rouen.fr</a> 02 32 88 90 53
039	CHU Strasbourg	Service de Pneumologie	PH	Sandrine Hirschi	<a href="mailto:sandrine.hirschi@chru-strasbourg.fr">sandrine.hirschi@chru-strasbourg.fr</a> 03 69 55 06 45
040	CHU Toulouse	Service de Pneumologie	PH	Grégoire Prévot	<a href="mailto:prevot.g@chu-toulouse.fr">prevot.g@chu-toulouse.fr</a> 05 67 77 17 09
041	CHU Pointe à Pitre	Service de Pneumologie	PH	Gilbert Cadelis	<a href="mailto:gilbert.cadelis@chu-guadeloupe.fr">gilbert.cadelis@chu-guadeloupe.fr</a> 05 90 89 13 60/13 66
042	CH Evreux	Service de Pneumologie	PH	Anas Mehdaoui	<a href="mailto:anas.mehdaoui@chi-eureseine.fr">anas.mehdaoui@chi-eureseine.fr</a> 02 32 33 80 66
043	CHU Nantes (Hotel dieu)	Service de Pneumologie	PH	Patrick Germaud	<a href="mailto:patrick.germaud@chu-nantes.fr">patrick.germaud@chu-nantes.fr</a> 02 40 16 52 35
044		Service de Médecine Interne,	PU-PH	Mohamed Hamidou	<a href="mailto:mohamed.hamidou@chu-nantes.fr">mohamed.hamidou@chu-nantes.fr</a> 02 40 08 33 55
045	CHU Brest	Service de Néphrologie	PU-PH	Yannick Le Meur	<a href="mailto:yannick.lemeur@chu-brest.fr">yannick.lemeur@chu-brest.fr</a> 02.98.34.70.74
046	CHU Nancy	Service de Néphrologie	PH	Stéphanie Boury	<a href="mailto:s.boury@chu-nancy.fr">s.boury@chu-nancy.fr</a> 03 83 15 43 68
047	CHU Reims	Service de Pneumologie	PH	Sandra Dury	<a href="mailto:sdury@chu-reims.fr">sdury@chu-reims.fr</a> 03 26 78 36 88
048	CHU Strasbourg	Service de Néphrologie	PU-PH	Bruno Moulin	<a href="mailto:moulin@unistra.fr">moulin@unistra.fr</a> 03 69 55 05 07
049	CHU Toulouse	Service de Néphrologie	PU-PH	Dominique Chauveau	<a href="mailto:chauveau.d@chu-toulouse.fr">chauveau.d@chu-toulouse.fr</a> 05 61 32 32 79
050	CHU Nantes	Service de Néphrologie	PH	Fadi Fakhouri	<a href="mailto:fadi.fakhouri@univ-nantes.fr">fadi.fakhouri@univ-nantes.fr</a> 02 40 08 74 37
051	CHU Reims	Service de Néphrologie	PH	Alain Wynckel	<a href="mailto:awynckel@chu-reims.fr">awynckel@chu-reims.fr</a> 03 26 78 76 38
052	CH Evreux	Service de Néphrologie	PH	Chamaa Kahil	<a href="mailto:cyntiakahilchamaa@gmail.com">cyntiakahilchamaa@gmail.com</a> 02 32 33 80 68
053	CHU Poitiers	Service de Néphrologie	PU-PH	Franck Bridoux	<a href="mailto:f.bridoux@chu-poitiers.fr">f.bridoux@chu-poitiers.fr</a> 05 49 44 41 59
054	CHU Lyon	Service de Néphrologie (Hôpital Sud)	PU-PH	Maurice Laville	<a href="mailto:maurice.laville@univ-lyon1.fr">maurice.laville@univ-lyon1.fr</a> 04 72 11 02 02
055	CH Meaux	Service de Pneumologie	PH	Michel Griveaux	<a href="mailto:m-griveaux@ch-meaux.fr">m-griveaux@ch-meaux.fr</a> 01 64 35 38 56
056	CHU Clermont Ferrand	Service de Néphrologie – Dialyse - Transplantation	PU-PH	Cyril Garrouste	<a href="mailto:cgarrouste@chu-clermontferrand.fr">cgarrouste@chu-clermontferrand.fr</a> 04 73 75 49 83
057	CHU Strasbourg	Service de Néphrologie et Hémodialyse		Emmanuelle Charlin	<a href="mailto:emmanuelle.charlin@chru-strasbourg.fr">emmanuelle.charlin@chru-strasbourg.fr</a> 03 69 55 13 25

## 15.2 Résumé des Caractéristiques du Produit : Méthylprednisolone Mylan®

Mis à jour : 13/10/2011

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

METHYLPREDNISOLONE MYLAN 500 mg, poudre pour solution injectable

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Hémisuccinate de méthylprednisolone ..... 633,50 mg

Quantité correspondant à méthylprednisolone base ..... 500,00 mg

Pour un flacon.

Excipient à effet notoire : sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier:

- manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique: en cas d'échec d'un traitement usuel,
- certaines vascularités nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques,
- transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques:
  - traitement du rejet de greffe,
  - traitement de la réaction du greffon contre l'hôte,
- les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères,
- sclérose en plaques en poussée.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisonne: 4 mg de méthylprednisolone.

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

## CORTICOÏDOSE

Ce médicament est réservé aux cas nécessitant une corticothérapie à haute dose.

La posologie est variable en fonction de l'indication:

- manifestations aiguës de polyarthrite rhumatoïde, manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques, certaines vascularités nécrosantes, traitement d'attaque de certaines glomérulopathies: 500 mg à 1 g par jour,
- greffe d'organe, rejet de greffe: 10 à 15 mg/kg/jour,
- réaction du greffon contre l'hôte: 10 à 20 mg/kg/jour et jusqu'à 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures pendant 48 heures.

Après mélange dans de l'eau pour préparations injectables, la solution obtenue sera administrée en intra-veineux:

- soit directement, en injection lente, durée minimum: 20 à 30 minutes (voir rubrique 4.8).
- soit en perfusion, dans du soluté injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Cette corticothérapie à hautes doses est généralement limitée à 3 à 5 jours.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes: (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale).

- tout état infectieux,
- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona),
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- vaccins vivants,
- hypersensibilité à l'un des constituants.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

De rares cas de réactions de type pseudo-anaphylactiques étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration d'hémisuccinate de méthylprednisolone. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale,

## *CORTICOÏDOSE*

sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,0 mmol (41 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivants un régime hyposodé strict.

### Précautions d'emploi

Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.

Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Associations déconseillées

+ **Médicaments donnant des torsades de pointes**: astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine.

## **CORTICOÏDOSE**

Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Acide acétylsalicylique par voie générale (et par extrapolation, autres salicylés)** : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).

Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.

+ **Antiarythmiques donnant des torsades de pointes**: amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol.

Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Prévention de l'hypokaliémie, et, si besoin, correction; surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

+**Anticoagulants oraux** : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé (en cas de relais par voie orale) supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+**Autres hypokaliémians**: diurétiques hypokaliémians (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV)

Risque accru d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitale.

+ **Digitaliques** : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.

+ **Héparines (voie parentérale)** : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.

+ **Inducteurs enzymatiques**: anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), rifampicine.

## *CORTICOÏDOSE*

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.

+ **Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants** : Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ **Isoniazide** (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué: augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.

Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte

+ **Antihypertenseurs** : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ **Ciclosporine** : augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie. Mécanisme invoqué: diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

+ **Fluoroquinolones** : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ **Interféron alpha** : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.

+ **Vaccins vivants atténués** : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

### **4.6. Grossesse et allaitement**

Grossesse

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### ***Liés à l'administration par voie parentérale:***

- De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4).
- Des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus cardio-vasculaire et/ou d'arrêt cardiaque en cas d'administration trop rapide par voie intra-veineuse de doses importantes ont été rapportés.
- Il a parfois été constaté une tachycardie après l'injection du produit, celle-ci est rapidement réversible.
- Des épisodes de bradychardie survenant pendant ou à la suite de perfusion de doses importantes ont été décrits indépendamment de la durée ou de la vitesse de perfusion.

##### ***Autres effets:***

- **Désordres hydro-électrolytiques:** hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- **Troubles endocriniens et métaboliques:** syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- **Troubles musculosquelettiques:** atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.  
Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.
- **Troubles digestifs:** ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- **Troubles cutanés:** acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- **Troubles neuropsychiques:**
  - fréquemment: euphorie, insomnie, excitation
  - rarement: accès d'allure maniaque; états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions.
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- **Troubles oculaires:** certaines formes de glaucome et de cataracte.

#### **4.9. Surdosage**

Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage massif, le traitement sera essentiellement symptomatique.

En milieu hospitalier, des doses allant jusqu'à 30 mg/kg sont utilisées en injection I.V. lente (durée minimum 20 minutes), lors de corticothérapie de brève durée.

## ***CORTICOÏDOSE***

Des signes d'hypercorticisme peuvent éventuellement survenir, comme dans toute corticothérapie lors de traitements prolongés à fortes doses, en particulier troubles du métabolisme glucidique, tétanies par hypocalcémie, faciès cushingoïde, excitation psychique.

Ces troubles sont habituellement réversibles par simple diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Le méthylprednisolone est dialysable.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOÏDE - USAGE SYSTEMIQUE**

**(H. Hormones non sexuelles)**

**(D. Dermatologie)**

**(M. Système locomoteur)**

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La diffusion est rapide. La demi-vie est de 3 h 30.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

Passage dans le lait et à travers le placenta.

#### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non renseignée.

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1. Liste des excipients**

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, hydroxyde de sodium.

#### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

#### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon verre (type I) avec bouchon (chlorobutyle). Boîte de 1, 10 ou 20.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Afin d'éviter un phénomène de carottage des bouchons, il est recommandé d'utiliser une aiguille de diamètre extérieur inférieur ou égal à 0,8 mm.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**mylan s.a.s**

117 allée des parcs 69800 saint priest

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 341 918-8: flacon (verre type I ); boîte de 1.
- 355 405-8: flacon (verre type I ); boîte de 10.
- 341 920-2: flacon (verre type I ); boîte de 20.

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.



