

SARCOVAC
«Détermination de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination antigrippale saisonnière au cours de la sarcoïdose»

Etude ouverte, prospective de phase III, multicentrique.

N° Promoteur	N° EudraCT
P110115	2012-001936-71

Promoteur

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP)
représenté par le DRCD
Département de la Recherche Clinique et du
Développement
Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Damien Vanhoye, chef de projet
Tél : 01 44 84 17 93
Fax : 01 44 84 17 01

Investigateur principal coordonnateur

Pr Claire Le Jeunne
Hôtel-Dieu, Service de Médecine Interne,
1 place du parvis de Notre-Dame, 75001 Paris
Tél : 01.42.34.83.40
Fax : 01.42.34.58.88

Responsables Scientifiques

Dr Philippe Guilpain
Service de Médecine Interne A,
Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier,
80 avenue Augustin Fliche,
FR-34295 Montpellier cedex 05
Tél : 04.67.33.67.33
Fax : 04.67.33.67.33

Pr Dominique Valeyre
Hôpital Avicenne,
Service de Pneumologie,
125 route de Stalingrad, 93009 Bobigny
Tél : 01.48.95.51.20
Fax : 01.48.95.51.26

Dr Catherine Chapelon-Abric

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Service de médecine interne
47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13
Tél : 01 42 17 80 01
Fax : 01 42 17 80 32

Coordination

Pr Odile Launay
Gwénaëlle Roguet
Hôpital Cochin –
Centre d'Investigation Clinique -Vaccinologie.
27 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris
Tél : 01.58.41.35.33
Fax : 01.58.41.29.10

Unité de Recherche Clinique

Paris Centre Descartes (Pr JM Tréluyer)

Site Cochin : Pavillon Tarnier Hôpital Cochin, 89
rue d'Assas, 75006 PARIS
Site Necker : Pavillon Blumenthal Hôpital Necker
Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS

Sabine Helfen, chef de projet

Tél : 01-58-41-11-90
Fax : 01-58-41-11-83

Pharmacie Centrale

AGEPS / EP-HP

Unité Département des Essais Cliniques

Annick Tibi / Florence Capelle
7, rue du Fer à Moulin, 75 005 Paris
annick.tibi@eps.aphp.fr
florence.capelle@eps.aphp.fr

COORDONNEES DES INTERVENANTS

<p>1. Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie Cochin-Pasteur (CIC BT505) GH Broca-Cochin-Hôtel-Dieu Site Cochin, Bâtiment Lavoisier, RDC 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 Paris Cedex 14</p> <p>Pr. Odile LAUNAY</p> <p>Tél : 01 58 41 28 58 Fax : 01 58 41 29 10 odile.launay@cch.aphp.fr</p>	
<p>2 et 3. GH Broca-Cochin-Hôtel-Dieu site Hôtel-Dieu 1, place du parvis Notre Dame 75004 Paris</p>	
<p>2. Service de médecine interne,</p> <p>Pr Claire LeJeune Dr Elisabeth Aslangul</p> <p>Tél : 01 42 34 80 84 Fax : 01 42 34 85 88 Claire.lejeune@htd.aphp.fr Elisabeth.aslangul@htd.aphp.fr</p>	<p>3. Service de pneumologie,</p> <p>Pr Jean-Pierre Laaban</p> <p>Tél : 01 42 34 84 39/82 Fax : 01 42 34 85 88 j-pierre.laaban@htd.aphp.fr</p>
<p>4. Centre d'Investigation Clinique, CHU de Clermont-Ferrand, Place henri Dunant, Bâtiment 3C, BP 69, 63000 Clermont-Ferrand</p> <p>Pr Henri Laurichesse</p> <p>Tél:04 73 17 84 10 haurichesse@chu-clermontferrand.fr</p>	
<p>5. Centre d'Investigation Clinique P0001 Hôpital Saint-Eloi 80, avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier cedex 05</p> <p>Dr. Florence Galtier</p> <p>Tél : 04 67 33 23 29 Fax : 04 67 33 23 35 f-galtier@chu-montpellier.fr</p>	
<p>6. Hôpital Européen George Pompidou 20, rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15</p> <p>Service de pneumologie</p> <p>Pr Dominique Israel-biet</p> <p>Tél : 01 56 09 34 89 Dominique.israel-biet@egp.aphp.fr</p>	

<p>7. Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny</p> <p>Service de Pneumologie</p> <p>Pr Dominique Valeyre</p> <p>Tel : 01.48.95.51.21 Fax : 01.48.95.51.26 Dominique.valeyre@avc.aphp.fr</p>	
<p>8. Centre d'investigation clinique P-9301</p> <p>CHRU de Lille Hôpital Cardiologique Boulevard du Pr Leclerc, 59037 Lille Cedex</p> <p>Dr Dominique Deplanque</p> <p>Tel : 03 20 44 68 91 Fax : 03 20 44 68 90 dominique.deplanque@chru-lille.fr</p>	
<p>9. CIC de vaccinologie de Saint Etienne /Service des Maladies Infectieuses et Tropicales</p> <p>HOPITAL NORD 81, Avenue A. Raimond 42270 Saint Priest en Jarez</p> <p>Pr. Frédéric Lucht</p> <p>Tél : 04 77 12 77 22 / 89 frederic.lucht@chu-st-etienne.fr</p>	
<p>10 et 11. Hôpital de la Croix-Rousse (Lyon Nord) 103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 4</p>	
<p>10. Service de pneumologie, Porte 3 pavillon 1</p> <p>Dr Gilles Devouassoux et Pr Pacheco, Yves</p> <p>gilles.devouassoux@chu-lyon.fr yves.pacheco@chu-lyon.fr</p> <p>Tél : 04 72 07 17 30 Fax : 04 72 07 24 13</p>	<p>11. Service de médecine interne</p> <p>Pr Pascal Seve</p> <p>Tél : 04 26 73 26 27 Fax : 04 26 73 36 37 pascal.seve@chu-lyon.fr</p>
<p>12. Centre d'investigation clinique CIC 7</p> <p>Hôpital Bichat-Claude Bernard 11ième étage Nord 46, rue Henri Huchard 75018 Paris</p> <p>Dr Xavier Duval et Pr Crestani bruno (service de pneumologie)</p> <p>Tél : 01 40 25 71 48 Fax : 01 40 25 67 76 Xavier.duval@bch.aphp.fr; Bruno.crestani@bch.aphp.fr</p>	

13. Centre d'investigation clinique

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Bâtiment Antonin Gosset
47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Dr Beny Charbit et Dr Chapelon-Abric (service de médecine interne)

Tél : : 01 42 17 85 35

Fax : 01 42 17 85 32

Beny.charbit@psl.aphp.fr ; catherine.chapelon@psl.aphp.fr

Certains de ces centres font partis du Groupe Sarcoïdose Francophone (G.S.F.), Groupe de recherche sur la sarcoïdose (Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

Maison du poumon, 66 boulevard St-Michel 75006 (tél : 01 46 34 03 87/ fax : 01 46 34 58 27)).

Méthodologie - Biostatistiques

Dr Brigitte RANQUE

Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Médecine Interne

20 rue Leblanc, 75015 Paris

Tel : 01.56.09.27.72

Fax : 01.56.09.38.16

brigitte.ranque@egp.aphp.fr

Étude de l'immunogénicité vaccinale humorale par inhibition de l'hémagglutination

Pr. Flore Rozenberg

Laboratoire de virologie

GH Broca-Cochin-Hôtel-Dieu, Site Cochin

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14

Tél : 01 58 41 33 19

Fax : 01 58 41 33 18

flore.rozenberg@svp.aphp.fr

Étude du phénotypage cellulaires par cytométrie de flux:

Dr. Stéphane Paul

CHU de Saint Etienne, hôpital nord

Laboratoire d'Immunologie

42055 SAINT ETIENNE Cedex 2

Tél : 04 77 82 89 75

stephane.paul@chu-st-etienne.fr

Etude immunologique de l'évolution des signes biologiques d'auto-immunité :

Dr. Frédéric Batteux

Laboratoire d'Immunologie Biologique

GH Broca-Cochin-Hôtel-Dieu ; site Cochin

27, rue du Faubourg saint- Jacques, 75674 Paris Cedex 14

Tél. : 01 58 41 20 09

Fax : 01 58 41 20 08
frederic.batteux@cch.aphp.fr

Étude centralisée des radiographies du thorax :

Pr Michel Brauner et Dr Pierre-Yves Brillet

Service de radiologie
Hôpital Avicenne,
125 rue de Stalingrad,
93009 Bobigny

Comité de pilotage :

Pr Claire Le Jeune, Pr Dominique Valeyre, Dr Catherine Chapelon-Abric,
Dr Philippe Guilpain, Dr Benoît Wallaert, Pr Zahir Amoura, Pr Frédéric Batteux, Pr. Odile
Launay, Damien Vanhoye, Dr Serreau, Dr Brigitte Ranque, Gwénaëlle Roguet, Sabine
Helfen.

PAGE DE SIGNATURE

Code de la recherche biomédicale : SARCOVAC

Titre : «Détermination de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination antigrippale saisonnière au cours de la sarcoïdose»

Version N° 1 du ~~31-08-2012~~ 04/12/2012

La recherche sera conduite conformément au protocole et aux dispositions législative et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Pr. Claire Le Jeunne
Hôtel-Dieu, Service de Médecine Interne,
1 place du parvis de Notre-Dame, 75001 Paris

Signature :

Date :/...../.....

Le directeur de la DRCD:

Mr. Christophe Misse
Assistance publique – hôpitaux de paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Signature :

Date :/...../.....

Cette version du protocole a reçu un avis favorable du CPP IDF 3 le
/...../..... et a été autorisée par l'AFSSAPS le/...../.....

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AgHBs** : Antigène HBs du virus de l'hépatite B
- AP-HP** : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- ARC** : attaché de recherche clinique
- BAL** : liquide broncho-alvéolaire
- BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques
- BU** : bandelette urinaire
- CAS** : carnet d'autosurveillance
- CEC** : Coordinateur d'études cliniques
- CIC BT505** : Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie Cochin-Pasteur Biothérapie 505
- CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CPP** : Comité de Protection des Personnes
- CRF** : Case Report Form ou cahier d'observation
- CTL**: lymphocytes T CD8+ cytotoxiques
- CVF** : capacité vitale forcée
- DLCO** : diffusion libre du CO
- DRCD** : Département de la Recherche Clinique et du Développement
- ECG** : électrocardiogramme
- EFR** : exploration fonctionnelle respiratoire
- EI** : évènement indésirable
- EIG** : évènement indésirable grave
- IFN** : interférons
- Ig** : immunoglobuline
- IL**: interleukines
- IM** : intramusculaire
- LES**: lupus érythémateux systémique
- RCP** : résumé des caractéristiques du produit
- RIB** : relevé d'identité bancaire
- TNF** : tumor necrosis factor
- URC**: Unité de recherche Clinique
- VEMS**: Volume expiratoire maximal par seconde
- VHC** : virus de l'hépatite C
- VHB** : virus de l'hépatite B
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

1	RESUME DU PROTOCOLE :	13
2	ETAT DE LA QUESTION	19
2.1	GENERALITES	19
2.2	DONNEES DE LA LITTERATURE ET PRE-REQUIS	19
2.2.1	Sarcoïdose	19
2.2.2	Réponse immunitaire à l'infection grippale et à la vaccination	26
2.2.3	Recommandations de vaccination anti-grippale	26
2.2.4	Vaccination grippale et maladies inflammatoires	27
2.2.5	Vaccination et sarcoïdose	30
2.2.6	Résultats attendus	31
2.2.7	Perspectives	32
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	32
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	32
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	32
4	PLAN EXPERIMENTAL	33
4.1	TYPE D'ESSAI	33
4.2	CATEGORIE DE RECHERCHE	33
5	CRITERES D'EVALUATION	33
5.1	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	33
5.2	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	33
6	SELECTION DES PATIENTS	34
6.1	POPULATION ETUDIEE PARTICIPANTE	34
6.2	RECRUTEMENT	35
6.3	INDEMNISATION / REMBOURSEMENT DES FRAIS DE DEPLACEMENT	36
6.4	CRITERES D'ELIGIBILITE DE LA POPULATION	36
6.4.1	Critères d'inclusion pour les malades	36
6.4.2	Critères d'inclusion pour les sujets sains	37

6.4.3	Critères de non-inclusion pour les malades et les volontaires sains	37
6.5	FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES : DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE	37
6.5.1	Sortie prématurée de l'étude	37
6.5.2	Arrêt prématuré de l'essai	38
6.5.3	Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement	38
7	REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE	39
7.1	VISITES ET EXAMENS PREVUS	39
7.1.1	Visite d'inclusion et de vaccination V1 à JO	39
7.1.2	Visite de suivi V2 à J21 (+7jours)	41
7.1.3	Visite de suivi V3 à J180 (+/-10jours)	41
7.1.4	En cas de survenue d'une infection grippale	42
7.1.5	Schéma synoptique	42
7.2	CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ESSAI (FLOW-CHART)	43
8	ADMINISTRATION DU PRODUIT	43
8.1	DESCRIPTION DU TRAITEMENT	43
8.2	MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS DANS LE CADRE DU PROTOCOLE	43
8.3	CIRCUIT DU VACCIN ANTIGRIPPAL	44
8.3.1	Conditions d'étiquetage et d'expéditions	44
8.3.2	Conditions de stockage des médicaments expérimentaux	45
8.3.3	Dispensation	45
8.3.4	Administration	45
8.3.5	Comptabilité des médicaments	45
8.4	CARTE PARTICIPANT	45
9	OBTENTION ET TRAITEMENTS DES ECHANTILLONS	46
9.1	EXAMENS STANDARD	46
9.2	EXAMENS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE	46
9.2.1	Examens sérologiques	46
9.2.2	Sous-étude cellulaire	48
9.3	TABLEAU RECAPITULATIF DES VOLUMES PRELEVES POUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES STANDARDS ET SPECIFIQUES A LA RECHERCHE	51

9.4	TABLEAU RECAPITULATIF DES EXAMENS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE _____	51
9.5	DESCRIPTION DE LA SECURISATION DES CONDITIONS DE STOCKAGE DES ECHANTILLONS SANGUINS _____	52
9.6	DESCRIPTION DES CONDITIONS DE TRACABILITE _____	52
10	VIGILANCE DE L'ESSAI _____	52
10.1	DEFINITION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (DONT ASPECTS SPECIFIQUES A L'ETUDE) _____	52
10.2	METHODE ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE _____	53
10.3	PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES _____	54
10.4	MODALITE ET DUREE DU SUIVI DES PARTICIPANTS SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES _____	56
10.5	CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURVENUE DE GROSSESSE _____	56
11	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES _____	56
11.1	RECUEIL ET CIRCUIT DES DONNEES _____	56
11.2	IDENTIFICATION DES DONNEES QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCES _____	57
11.3	DROIT D'ACCES AUX DOCUMENTS ET DONNEES SOURCES _____	57
11.4	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE _____	57
12	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES _____	58
12.1	CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES _____	58
12.2	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES _____	58
12.3	DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU _____	59
12.4	GESTION DES MODIFICATIONS APORTEES AU PLAN D'ANLYSE DE LA STRATEGIE INITIALE _____	59
13	CONFIDENTIALITE _____	59

14	ASSURANCE QUALITE	59
14.1	PROCEDURE DE MONITORING	59
14.2	CONTROLE QUALITE PAR UNE EQUIPE AUDIT	60
14.3	CONTROLE DE QUALITE PAR LES AUTORITES DE SANTE	60
15	CONSIDERATION LEGALES ET ETHIQUES	61
15.1	JUSTIFICATION ETHIQUE DU PROTOCOLE	61
15.2	DISPOSITION ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	62
15.3	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	62
15.4	DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS	62
15.5	MODIFICATION SUBSTENTIELLE AU PROTOCOLE	63
15.6	DECLARATION CNIL	63
15.7	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENTS DES PERSONNES	63
16	ASSURANCE ET FINANCEMENT	64
16.1	ASSURANCE	64
16.2	ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE	65
17	COMMUNICATION	65
17.1	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	65
17.2	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	65
18	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66
19	ANNEXES	70
19.1	DECLARATION D'HELSINKI	70
19.2	CRITERE DE CLASSIFICATION DE L'ACTIVITE DE LA SARCOIDOSE	72
19.3	QUESTIONNAIRE MEDICAL EVALUANT LES PARAMETRES CLINIQUES SPECIFIQUES DE LA SARCOIDOSE	73
	Cocher la case correspondante lorsque le paramètre est existant.	73
19.4	CLASSIFICATION DES STADES RADIOLOGIQUES DE LA SARCOIDOSE	74
19.5	ECHELLE DE NCI DE GRADATION DES EVENEMENTS POUR REMPLISSAGE DE L'eCRF	75

19.6 DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	98
19.7 Grille de classification des évènements indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament ou un produit assimilé	101

1 **RESUME DU PROTOCOLE :**

Titre de l'essai : SARCOVAC : Sarcoïdose & Vaccination
Etude évaluant l'immunogénicité et la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière au cours de la sarcoïdose

Promoteur Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Représenté par le DRCD (Département de la Recherche Clinique et du Développement)

Investigateur coordonnateur Pr Claire Le Jeune, GH Broca-Cochin-Hôtel-Dieu, site Hôtel Dieu, Paris.

Centres participants

- CIC BT505 de Vaccinologie Cochin Pasteur, Paris
- CIC P0001, hôpital ST Eloi, Montpellier
- Service de médecine interne, hôpital Hôtel-Dieu, Paris
- Service de pneumologie, hôpital Hôtel-Dieu, Paris
- Service de pneumologie, hôpital européen Georges Pompidou, Paris
- CIC du CHU de Clermont-Ferrand,
- CIC P9301, Lille
- CIC du CHU Nord de St-Etienne
- Service de Pneumologie de l'Hôpital Avicenne, Paris
- Service de pneumologie, hôpital La Croix-rousse, Lyon Nord
- Service de médecine interne, hôpital La coix-rousse, Lyon Nord
- CIC7, hôpital Bichat, Paris
- CIC, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Certains des services cliniques collaborant avec les CIC font partie du Groupe Sarcoïdose Francophone (GSF) groupe de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

Rationnel

Les données sur la vaccination au cours de la sarcoïdose sont très largement insuffisantes. Le seul exemple documenté concerne la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB), où les malades séronégatifs pour les marqueurs sérologiques de l'hépatite B (antigène HBsAg, anticorps anti-HBs et anti-HBc) n'ont pas développé d'immunité vaccinale.

Bien que la vaccination grippale saisonnière soit recommandée au cours de la sarcoïdose dans certains sous-groupes à risque (insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire, âge supérieur à 65 ans, recours à des traitements immunosuppresseurs, etc...), nous ne disposons aujourd'hui d'aucune donnée concernant l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière au cours de cette maladie. On ignore donc si la vaccination anti-grippale saisonnière procure le même taux et le même type de réponse vaccinale que dans la population générale. De même, on ignore si la réponse vaccinale est modifiée selon le phénotype clinique de la maladie et les traitements par les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Pourtant, la sarcoïdose s'accompagne de nombreuses perturbations du système immunitaire, notamment une tendance à l'anergie, qui pourraient modifier l'efficacité de cette vaccination, en particulier lorsque la maladie est active et sévère. En outre, la tolérance de la vaccination grippale chez les patients présentant une sarcoïdose n'a fait l'objet d'aucune étude à ce jour.

Hypothèse

Nous pensons que l'intensité des lésions granulomateuses et des perturbations cellulaires et humorales qui caractérisent les formes sévères de sarcoïdose n'est pas favorable à l'apparition d'une réponse vaccinale efficace et doit se traduire par une diminution de l'immunogénicité du vaccin en

terme d'apparition d'anticorps neutralisants. En se basant sur ce qui est connu au cours du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde, qui sont deux maladies inflammatoires et auto-immunes, nous nous attendons au mieux à une réponse vaccinale de 50% chez les patients présentant une sarcoïdose et à une réponse vaccinale de 75% chez les sujets sains contrôles. La mise en évidence d'une réponse vaccinale diminuée pourrait faire envisager de nouvelles approches vaccinales au cours de la sarcoïdose.

Objectifs de l'étude

Objectif Principal

Comparer la réponse vaccinale anti-grippale saisonnière chez des patients présentant une sarcoïdose à celle d'un groupe contrôle de volontaires sains.

Objectifs Secondaires

- déterminer l'effet du phénotype clinique (sévérité de la maladie) sur la réponse vaccinale;
- évaluer la tolérance de la vaccination anti-grippale (nombre et nature des effets secondaires, auto-immunité clinique et auto-anticorps sériques);
- évaluer l'effet de la vaccination sur l'activité de la sarcoïdose (notamment la sévérité et maladie et l'activité biologique de la sarcoïdose) ;
- déterminer s'il existe un effet de la vaccination sur l'activité biologique de la sarcoïdose
- déterminer s'il existe une relation entre les taux et l'activité des lymphocytes T-régulateurs CD4+CD25+ FoxP3+ circulant avant vaccination et la réponse vaccinale au cours de la sarcoïdose.
- déterminer s'il existe une relation entre l'évolution des taux de lymphocytes T-CD4+CD103+ circulant et l'efficacité et la tolérance de la vaccination ;
- déterminer la séroprévalence des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique au cours de la sarcoïdose

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion pour les malades

- Age \geq 18 ans et \leq 65 ans ;
- Signature du consentement éclairé
- Suivi possible durant les six mois suivant la vaccination anti-grippale
- Sarcoïdose prouvée histologiquement et diagnostiquée depuis au moins 6 mois
- Sarcoïdose dont le traitement n'a pas été modifié depuis au moins 3 mois, à l'exception du cas d'une décroissance des doses de corticostéroïdes et à dose d'immunosuppresseur stable
- Indication à une vaccination anti-grippale saisonnière

Existence d'une ou plusieurs de ces situations cliniques :

- atteinte pulmonaire de retentissement significatif (dyspnée, stade IV radiologique ou explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) altérées avec diminution de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire max (VEMS) ou de la diffusion du monoxyde carbone (TLCO) inférieure à 65% de la valeur prédite ;
- atteinte cardiaque confirmée
- atteinte neurologique centrale et/ou périphérique confirmée et avec retentissement clinique et anomalie en imagerie et/ou en électromyogramme
- atteinte rénale (histologiquement confirmée) responsable d'une diminution de la clairance à la créatinine
- lupus pernio invalidant
- atteinte sinuso-nasale et/ou laryngée histologiquement confirmée
- atteinte disséminée, c'est à dire touchant plus de quatre organes
- nécessité d'une dose de corticoïdes supérieure ou égale à 5mg/j ~~10 mg/j~~ d'équivalent prednisone ou nécessité d'un traitement

immunosuppresseur (à l'exception du Rituximab) pour contrôler la sarcoïdose

- existence d'une maladie métabolique associée
- Patient atteint de sarcoïdose et séjournant en collectivité
- sarcoïdose survenant chez un personnel soignant

Critères d'inclusion pour les volontaires sains

- âge \geq 18 ans et \leq 65 ans
- Signature du consentement éclairé
- Absence de pathologie sous-jacente, en particulier de maladies auto-immunes et/ou de sarcoïdose
- Suivi possible durant les six mois suivant la vaccination anti-grippale

Critères de non-inclusion pour les malades et les volontaires sains

- Hypersensibilité aux substances actives, aux oeufs et à l'un des excipients du vaccin
- Episode fébrile aigu dans la semaine précédant la vaccination
- Contage avec un cas de grippe documenté dans la semaine
- Infection connue par le VIH, le VHB ou le VHC
- Grossesse en cours ou test de grossesse urinaire positif
- Syndrome de Lofgren
- Sclérose en plaque
- Antécédent de syndrome de Guillain-Barré
- Transplantation d'organe
- Cancer dans les 3 dernières années
- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'injection vaccinale
- Traitement par chimiothérapie
- Transfusion ou administration d'immunoglobulines au cours des 3 derniers mois
- Co-morbidité nécessitant une biothérapie ciblant spécifiquement les lymphocytes B (par exemple : rituximab)
- Patient pour lequel une majoration du traitement est prévue dans le mois suivant la vaccination.
- Infection aiguë dans le mois précédent l'inclusion (J0)
- non affiliation à un régime de Sécurité Sociale
- participation à une autre recherche biomédicale pendant la durée de l'étude
- participant sous sauvegarde de justice

Nombre de participants à inclure

En prévoyant un taux de séroconversion chez les témoins à 75%, et en estimant à 25% la différence absolue minimale de taux de séroconversion à mettre en évidence entre le groupe « sarcoïdose » et le groupe « témoin », et en prenant ratio patients/témoins de 1, un risque alpha à 5% et une puissance à 90%, le nombre de cas et de témoins nécessaire s'élève à 85. En estimant à 15% le pourcentage de perdus de vue entre la visite d'inclusion et la fin de l'étude, nous estimons à 100 le nombre de patients atteints de sarcoïdose et à 100 le nombre de volontaires sains contrôles à inclure dans l'étude.

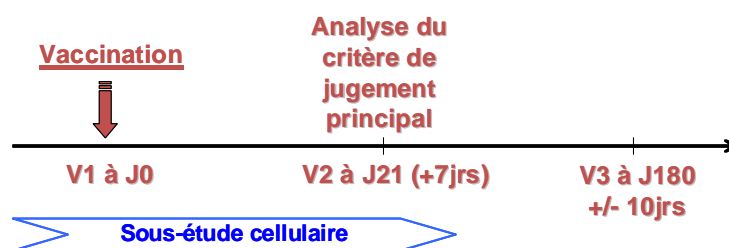
	Participants	Nombre de participants nécessaire pour répondre aux objectifs de l'étude	Nombre de perdus de vue (15%)	Nombre total de participants à inclure
Groupe P	Patients présentant une sarcoïdose	85	15	100
Groupe V	Volontaires sains, groupe contrôle	85	15	100
Total		170	30	200

Calendrier de l'étude

Durée prévue de l'essai : 12 mois*
 Durée de la période d'inclusion : 10 semaines
 Durée de participation : 6 mois

Début de l'étude (mise en place): septembre 2012
 Début prévu du début des inclusions : octobre 2012
 Date de fin d'étude (dernière visite du dernier participant inclus): juin 2013

* l'analyse des sérothèques se fera dans un délai de 6 mois suivant la dernière visite du dernier participant inclus.

**Type d'étude**

Etude prospective, comparative, en ouvert, multicentrique, de phase III.

Traitement à l'étude

Vaccin antigrippal saisonnier disponible pour la campagne vaccinale 2012-2013.

Voie d'administration : Voie IM ou sous-cutané dans le muscle deltoïde

Dose administrée : 0.5mL contenant 15µg d'hémagglutinine pour chacune des 3 souches virales du vaccin

Une seule injection au moment de la 1^{ère} visite V1.

Critères d'évaluation**Critère de jugement principal**

Immunogénicité humorale du vaccin, mesurée 3 semaines après l'injection de vaccin anti-grippal (à J21).

Comparaison du taux de séroconversion entre les patients atteints de sarcoïdose et le groupe contrôle de volontaires sains pour chacune des 3 souches vaccinales présentes dans le vaccin saisonnier. Le taux de séroconversion est défini par le pourcentage de patients ayant un titre d'anticorps <1/10e avant vaccination et \geq 1/40e après vaccination ou ayant un titre \geq 1/10e avant vaccination et au moins 4 fois supérieur après vaccination

Critères de jugement secondaires

- Effet du phénotype clinique initial (notamment le score d'activité de Prasse et al (22)) sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection et le facteur de séroconversion ;
- Etude descriptive de l'évolution du phénotype clinique (notamment, de la sévérité de la maladie) après vaccination. La sévérité de la maladie sera évaluée sur le nombre d'organes touchés, sur le retentissement fonctionnel pour chaque organe (notamment épreuves fonctionnelles respiratoires), l'évolution radiologique et sur la nécessité d'un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.
- Comparaison entre les taux d'autoanticorps avant et après vaccination (anticorps anti-nucléaires totaux, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-GM1 mesurés à J0, J21 et J180) chez tous les individus inclus dans l'étude
- Effet de la dose de corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseur sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection et le facteur de séroconversion ;
- Comparaison du taux de séroprotection entre les patients atteints de sarcoïdose et le groupe contrôle de volontaires sains. Le taux de séroprotection est défini par le pourcentage de patientes ayant un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine $\geq 1/40e$;
- Comparaison du facteur de séroconversion entre les patients atteints de sarcoïdose et le groupe contrôle de volontaires sains. Le facteur de séroconversion est défini par le rapport post/pré vaccination des moyennes géométriques des titres ;
- Comparaison de la persistance d'une réponse vaccinale entre les patients atteints de sarcoïdose et les sujets contrôles à J180 ;
- Comparaison entre J0 et J21 des distributions en valeurs absolues et en pourcentages des sous-populations lymphocytaires circulantes, en particulier à « homing » muqueux (étude des cellules T CD4+ CD103+ à homing muqueux par cytométrie en flux, avec étude des récepteurs de chimiokines suivants CCR3, CXCR3, CXCR2, CCR5 et CCR8) chez tous les individus inclus dans l'étude;
- Effet du taux et de l'activité des cellules T-régulatrices à J0 et J21 sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection et le facteur de séroconversion (étude des Cellules T régulatrices dans le sang circulant : IL10, TGF β , IL35, IL17A, CD4, CD25, FoxP3, CD127 en cytométrie de flux) ;
- Effet du taux de Cellules T- CD4+ CD103+ à J0 et de son évolution entre J0 et J21 sur l'évolutivité de la sarcoïdose évaluée par l'évolution des taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des IgG, IgA et IgM entre J0 et J21, par l'évolution radiologique pulmonaire comparative entre J0 et J180 et par l'évolution des explorations fonctionnelles respiratoires entre J0 et J180 (*si jugé nécessaire par l'investigateur*)
- Séroprévalence et comparaison entre J0 et J180 des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique à l'inclusion chez tous les individus. Cette analyse permettra d'évaluer chez les patients atteints de sarcoïdose la mémoire immunitaire d'une vaccination réalisée dans l'enfance.

Tolérance

- Nature et nombre des événements indésirables graves liés au vaccin
- Recherche des événements cliniques (nature, nombre et intensité) locaux et généraux, notamment auto-immuns, après vaccination et pendant toute la durée de l'étude. Les interrogatoires pour rechercher les effets secondaires seront effectués selon les échelles NCI de la tolérance.

Les effets secondaires auto-immuns potentiels au décours de la vaccination grippale seront recherchés cliniquement à chaque visite et analysés par dosage des anticorps anti-nucléaires totaux, des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-gangliosides avant et après vaccination. Les données cliniques et biologiques seront analysées et des associations significatives seront recherchées.

Schéma synoptique :

	V1: J0 Inclusion/ vaccination	V2: J+21 +7 jours	V3: J+180 +/- 10 jours
Signature du consentement éclairé	X		
Examen clinique avec: -Classification du phénotype clinique de la maladie*	x	x	x
-Evaluation des paramètres cliniques (questionnaire médical spécifique)	Xp	Xp	Xp
Notification des traitements en cours et de leur posologie	x	x	X
Electrocardiogramme ECG	Xp		Xp
Epreuve fonctionnelle respiratoire **			Xp
Radiographie du Thorax***			Xp
Test de grossesse urinaire	x		
Prélèvements biologiques standard:			
<u>Hématologie:</u>			
-NFS	X	X	X
-VS	X	X	X
<u>Biochimie:</u>			
-CRP	Xp	Xp	Xp
-CPK	Xp		Xp
-EPP	Xp	xp	Xp
-Bilan hépatique	Xp		xp
Bilirubine conjuguée			
Bilirubine totale			
Phosphatase alcaline			
Gamma GT			
ALAT/ASAT			
-Bilan phosphocalcique	Xp	Xp	Xp
-Protéinurie des 24H (si BU+)	X		X
-Créatinine	Xp	Xp	Xp
-Dosage de l'ECA	Xp	Xp	Xp
<u>Bactériologie:</u>			
- bandelette urinaire	X	X	X
<u>virologie:</u>			
-Sérologies HBV, HIV et Ag HBs	X		
Inclusion et attribution du code d'identification par Cleanweb	x		
prélèvements pour sérothèque	x	x	x
Prélèvements pour la sous étude (phénotypage cellulaires) (10mL) ‡	x	X	
Vaccination antigrippale + surveillance 30 min	x		
Remise du CAS	x		
Notification des EIG	x	x	X

p : prélèvements biologiques de routine et examens à ne réaliser que pour les patients.

* **classification du phénotype clinique de la maladie** : uniquement à réaliser à la V1 pour les patients. Se référer au tableau de classification de la sarcoïdose (annexe 19.2)

****L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR)** : ne sera réalisée qu'en V3, si nécessité en fonction de l'évolution clinique de la maladie et selon le jugement de l'investigateur. L'EFR sera une spirométrie avec mesure de la DLCO (diffusion libre du monoxyde carbone) permettant de déterminer les courbes débit/volume et le transfert du monoxyde de carbone pour chaque individu. Seront considérées comme significatives des variations supérieures ou égales à 10% de la valeur prédictive pour les volumes et à 15% pour la DLCO.

*****la radiographie numérisée du thorax (de face)** : elles seront analysées dans le cadre d'une lecture centralisée, anonymisée par deux radiologues (Pr Michel Brauner, Dr Pierre-Yves Brillet, Service de Radiologie d'Avicenne), à partir de données enregistrées sur des disques durs externes par l'ARC mandaté par le promoteur. Le système classique de classification des sarcoïdoses, basée sur la radiographie thoracique, sera utilisé (5) (annexe 19.4).

‡ **la sous étude cellulaire** : se fera uniquement sur les 60 premiers patients et 20 premiers volontaires inclus dans l'étude et acceptant de participer à la sous étude.

2 ETAT DE LA QUESTION

2.1 GENERALITES

Les données sur la vaccination au cours de la sarcoïdose sont très insuffisantes. Le seul exemple documenté concerne la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB), où les malades séronégatifs pour les marqueurs sérologiques de l'hépatite B (Antigène HBsAg, anticorps anti-HBs et anti-HBc) n'ont pas développé d'immunité vaccinale (1). Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature en ce qui concerne les réponses vaccinales contre d'autres affections, par exemple les réponses anti-grippale, anti-tétanique et anti-diphthérique.

Bien que la vaccination grippale saisonnière puisse être recommandée au cours de la sarcoïdose dans certains sous-groupes à risque (insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire, âge supérieur à 65 ans, recours à des traitements immunosuppresseurs, etc...), nous ne disposons aujourd'hui d'aucune donnée concernant l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière au cours de cette maladie. Il est donc impossible de savoir si la vaccination anti-grippale saisonnière procure le même taux et le même type de réponse vaccinale que dans la population générale. De même, on ignore si la réponse vaccinale est modifiée selon le phénotype clinique de la maladie et les traitements par les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Pourtant, la sarcoïdose s'accompagne de nombreuses perturbations du système immunitaire, notamment une tendance à l'anergie, qui pourraient modifier l'efficacité de la vaccination anti-grippale, en particulier lorsque la maladie est sévère.

En outre, la tolérance de la vaccination grippale chez les patients présentant une sarcoïdose n'a fait l'objet d'aucune étude à ce jour. Faute de données précises, on ne peut donc pas exclure formellement que la vaccination puisse se rendre responsable d'effets secondaires spécifiques, et notamment de poussées de la maladie. La mise en évidence d'effets secondaires plus fréquents ou plus sévères que prévus pourrait faire reconsidérer les indications de la vaccination au cours de la sarcoïdose. Nous nous proposons donc d'étudier l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière dans le cadre d'une étude prospective, comparative, multicentrique, avec le soutien du Groupe Sarcoïdose Francophone (GSF).

2.2 DONNEES DE LA LITTERATURE ET PRE-REQUIS

2.2.1 Sarcoïdose

A. Manifestations cliniques, biologiques et traitement de la Sarcoïdose

- Définition & Classification

La sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints, les poumons et le médiastin constituant un site privilégié de la maladie.

- Epidémiologie

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire touchant 15 hommes pour 100000 et 22 femmes pour 100000 et dont le sex ratio femme/homme est de 1,2 à 1,5. Il s'agit principalement d'une

maladie du sujet jeune. La sarcoïdose touche, dans 2/3 des cas, des individus âgés de 25 à 45 ans.

- Signes Cliniques

Le plus souvent, l'atteinte se limite à quelques organes (entre 2 et 4 en moyenne). Dans un grand nombre de cas, la sarcoïdose est asymptomatique et dans moins d'un tiers des cas de découverte fortuite, notamment à l'occasion d'une radiographie du thorax.

Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est l'atteinte la plus classique de la sarcoïdose (3, 4). Elle concerne 90 % des patients. Cependant, seul un tiers des personnes concernées présente des symptômes tels qu'une toux sèche persistante, un essoufflement (dyspnée) et une gêne ou une douleur à la poitrine. Dans les autres cas, l'atteinte pulmonaire est asymptomatique. Dans 5 à 10 % des cas, la sarcoïdose se complique d'une fibrose pulmonaire et de façon très exceptionnelle d'une hypertension pulmonaire.

On distingue quatre types ou stades radiologiques (5) :

- type 0 : absence d'anomalies radiographiques ;
- type 1 : lymphome hilair bilatéral sans anomalies parenchymateuses associées ;
- type 2 : lymphome hilair bilatéral avec des infiltrats interstitiels parenchymateux. L'atteinte pulmonaire consiste le plus souvent en une atteinte micronodulaire diffuse ou réticulomicronodulaire diffuse prédominant dans la moitié supérieure des champs pulmonaires. Plus rarement, on observe des images multiples d'allure pseudotumorale avec bronchogramme aérique et plus exceptionnellement des opacités en « verre dépoli » diffus. Occasionnellement, les images peuvent prédominer dans les bases ou demeurer localisées ;
- type 3 : infiltrats interstitiels parenchymateux (mêmes aspects que pour le type 2), mais sans adénopathie hilair ;
- type 4 : fibrose pulmonaire avancée. Infiltration pulmonaire diffuse isolée avec rétraction diffuse souvent prédominante dans les deux lobes supérieurs et distorsion trachéobronchique témoignant d'une fibrose cicatricielle. Des lésions emphysémateuses des sommets sont souvent associées.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent montrer un syndrome restrictif homogène (fréquent), une baisse de la capacité de transfert du monoxyde carbone (CO) (très fréquente), une concavité de la courbe débit/volume, une baisse du rapport VEMS/CV. Les gaz du sang artériel sont normaux au repos sauf dans les formes évoluées. Les EFR sont très utiles pour apprécier le retentissement global de la maladie et suivre l'évolution. Elles permettent en particulier d'apprécier la qualité de la réponse au traitement et d'estimer l'évolution sous traitement.

L'endoscopie bronchique et l'étude du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) sont utiles au diagnostic. L'endoscopie bronchique permet la visualisation de granulations endobronchiques, véritables sarcoïdes endobronchiques (10% des cas environ), d'épaississements de la muqueuse et rarement d'une compression extrinsèque de la muqueuse par une adénopathie. Elle rend possible la réalisation de biopsies étagées de muqueuse bronchique et transbronchiques. L'analyse cytologique du liquide de LBA

reflète la composante luminale de l'alvéolite. Il existe dans la plupart des cas une hypercellularité totale modérée avec une augmentation exclusive du pourcentage de lymphocytes et une augmentation du rapport entre lymphocytes T CD4+ et T CD8+.

Atteinte lymphatique

Environ un tiers des patients présentent des adénopathies profondes, notamment médiastinales, qui sont habituellement indolores et non compressives (6).

Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée survient chez 15 à 25 % des malades (6). L'érythème noueux est une association morbide classique. La présence d'un érythème noueux et d'adénopathies médiastinales constitue le syndrome de Löfgren (7). D'autres manifestations cutanées peuvent survenir comme des sarcoïdes, qui sont des lésions papulonodulaires ou une infiltration sarcoïdique des cicatrices et des tatouages. Enfin, un des tableaux les plus spécifiques est celui de « lupus pernio », qui apparaît sous la forme de plages indolores violines siégeant au niveau du nez, des joues, des oreilles, des doigts et sur le dos des mains (8). Le lupus pernio touche plus souvent les femmes et les personnes à peau noire.

Atteinte ophtalmologique

L'atteinte ophtalmologique concerne 10 à 25 % des patients (9). Il s'agit le plus souvent d'une uvéite, qui lorsqu'elle s'associe à de la fièvre, à une parotidite et/ou à une paralysie faciale, s'intègre dans le syndrome d'Heerfordt. Le pronostic visuel des uvéites sarcoïdiques peut être sévère et conduire même à la cécité (6). Des atteintes rétinienne (10) ou neuro-optiques (11) peuvent aussi survenir.

Atteinte des articulations, des muscles et des os

Les arthralgies sont fréquentes et touchent principalement les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets (12, 13). Elles peuvent concerner une ou plusieurs articulations simultanément, de manière symétrique, et accompagnent souvent l'érythème noueux. Très rarement, la sarcoïdose peut entraîner des douleurs musculaires (myalgies) ou une faiblesse musculaire (12). Dans de rares cas (1 à 2 %), la sarcoïdose peut être responsable d'une atteinte osseuse distale érosive touchant les mains et les pieds, avec destruction de l'extrémité des phalanges.

Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque touche environ 5 % des patients et elle est souvent asymptomatique (14, 15). Il s'agit pourtant d'une localisation qui conditionne le pronostic vital, en raison du risque de troubles de conduction ou du rythme. L'atteinte cardiaque peut aussi être responsable de douleurs thoraciques et de tableaux d'insuffisance cardiaque.

Atteinte du foie et de la rate

L'atteinte du foie est relativement fréquente (20 % des cas) mais elle est rarement symptomatique et peut se révéler par un ictère, un hépatomégalie peuvent révéler cette atteinte (6, 16). Une splénomégalie est également possible.

Atteinte neurologique centrale et périphérique

L'atteinte neurologique est assez rare (moins de 10 % des malades) mais sévère et elle peut toucher le système nerveux périphérique ou le système nerveux central (17). Une atteinte méningée, un diabète insipide central, une atteinte hypothalamo-hypophysaire,

des céphalées, des troubles cognitifs, des troubles psychiques (dépression, confusion, troubles de l'humeur), un tableau d'hypertension intra-crânienne par infiltration granulomateuse de l'aqueduc, voire une comitialité peuvent survenir. Une atteinte des paires crâniennes (en particulier nerf facial et à un moindre degré nerf optique) est également possible.

Hypercalcémie

Dans 5 % des cas environ, la sarcoïdose est à l'origine d'une hypercalcémie (18). Celle-ci est favorisée par les expositions au soleil et la consommation excessive de produits laitiers. L'hypercalcémie semble liée à la production de vitamine D par le granulome sarcoïdosique.

Atteinte rénale

Une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse et une néphrocalcinose sont possibles (18).

Atteinte ORL

L'inflammation granulomateuse du nez et des sinus (2 % des cas) peut provoquer des tableaux de sinusite, un écoulement nasal, un épistaxis, une sensation d'obstruction nasale, la formation de croûtes voire une anosmie (19, 20).

Atteinte stomatologique

Une atteinte des glandes salivaires est possible (parotidite, sous-maxillite) (21).

L'atteinte granulomateuse des glandes salivaires accessoires constitue un foyer de la maladie, facilement accessible à une biopsie.

- Manifestations biologiques

Les manifestations biologiques de la sarcoïdose sont les suivantes (3, 4). L'intradermoréaction à la tuberculine est négative chez environ 80% des patients. La notion de sa négatification a une valeur diagnostique importante.

Les recherches d'agents infectieux, en particulier mycobactériens, sont négatives.

La numération formule sanguine est le plus souvent normale. Une lymphopénie est l'anomalie la plus fréquente lorsque la maladie est ancienne et multiviscérale.

Les perturbations des populations lymphocytaires sont détaillées dans le paragraphe « Aspects physiopathologiques de la sarcoïdose ».

La vitesse de sédimentation peut être très élevée en cas de syndrome de Löfgren, de formes très évolutives et/ou fébriles.

Des cytopénies auto-immunes peuvent être associées à la sarcoïdose.

Le bilan hépatique retrouve une choléstase ou une discrète cytolyse chez environ 20% des individus. L'hypergammaglobulinémie polyclonale est retrouvée chez 50% des patients.

Des troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent être observés. Ils seraient dus à une hypersécrétion non freinable de calcitriol. Il s'agit d'une hypercalciurie (40 à 60% des cas) et une hypercalcémie (10% des cas) sans hypophosphorémie avec dosage bas de parathormone. L'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est élevée chez deux patients sur trois. L'ECA, la calcémie et le taux de gammaglobulines reflètent l'activité biologique de la maladie, mais ne sont suffisamment reliée à l'activité clinique de la maladie pour qu'on puisse définir le statut clinique en se basant sur elles seules.

- Diagnostic positif

Le diagnostic histologique consiste en la mise en évidence de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse sur différents types de prélèvements possibles : prélèvements prendoscopiques, adénopathies périphériques, biopsies transbronchiques, biopsies de glandes salivaires accessoires, biopsies hépatique, cutanées, musculaires.

Le diagnostic de sarcoïdose repose sur les trois critères suivants :

- expression clinique compatible ou évocatrice : clinique, radiologique, biologique, immunologique et cytologique (LBA)
- présence de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse
- exclusion de toute autre cause de granulomatose secondaire à une infection (tuberculose, histoplasmosis, etc...), un agent environnemental (béryllium, aérocontaminants organiques, etc...), à un médicament ou d'affections granulomateuses primitives (hémopathies lymphoïdes, maladie de Wegener, etc...).

- Evolution et Pronostic

La sarcoïdose est une maladie qui guérit spontanément en moins de 3 ans chez environ 50% des malades. Sa durée moyenne est d'environ 5 ans, mais l'évolution de la sarcoïdose peut dans 15 % des cas être émaillée de rechutes et de complications graves. La sarcoïdose dure exceptionnellement plus de 15 ans.

Les formes sévères de sarcoïdose concernent environ 0,5 à 5% des malades. C'est la fibrose pulmonaire qui constitue la complication la plus sévère, qui est à l'origine de la majorité des décès dus à la sarcoïdose. L'atteinte cardiaque conditionne également le pronostic vital. Par ailleurs, le risque de développer un lymphome est plus fréquent chez les personnes atteintes de sarcoïdose que dans la population générale.

Prasse et al ont récemment développé une classification clinique basée sur le mode d'entrée dans la sarcoïdose (début aigu ou non) (22). La maladie aiguë se définit par un début soudain accompagnée en l'espace d'un mois d'au moins deux des quatre symptômes suivants : asthénie, fébricule, perte de poids et sueurs nocturnes. Les patients classés initialement comme ayant une maladie aiguë. Les auteurs ont, de plus, classés les malades en fonction de la nécessité d'un traitement par glucocorticoïdes et en fonction de la durée nécessaire de ce traitement. Les patients dont la maladie nécessitait seulement une période de traitement de moins d'un an étaient distingués de ceux dont la maladie nécessitait plusieurs périodes de traitement ou une période de traitement de plus d'un an. La standardisation du traitement est assurée conformément aux recommandations de l'ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) (23). La classification de Prasse et al (22) est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. CLASSIFICATION DE L'ACTIVITE DE LA SARCOIDOSE selon Prasse et al (2008)

1	Absence de début aigu, pas de nécessité de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs
2	Absence de début aigu, une période de traitement de moins d'un an
3	Début aigu, nécessité de plusieurs périodes de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs, ou traitement prolongé de plus d'un an
4	Début subaigu, pas de nécessité de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseur

- 5 Début subaigu, une période de traitement égale à un an
 6 Début subaigu, nécessité de plusieurs périodes de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs, ou traitement prolongé de plus d'un an

- **Traitement**

Toutes les formes de sarcoïdose ne nécessitent pas un traitement (3, 23). L'abstention thérapeutique est recommandée en l'absence de manifestations sévères. Ainsi, une surveillance initiale avant traitement peut être faite dans la plupart des cas. Les formes symptomatiques en stade II ou III avec aggravation, et les formes avec atteintes graves (notamment atteinte cardiaque, neurologique, ou rénale ; atteinte oculaire rebelle au traitement local ; ou hypercalcémie importante) nécessitent d'être traitées d'emblée.

La *corticothérapie orale* demeure le traitement de référence de la sarcoïdose et diminue de façon non spécifique la réaction granulomateuse. Les corticoïdes sont efficaces dans la plupart des formes sévères de la maladie mais avec une dose-seuil, variable d'un patient à l'autre et en fonction des organes atteints (3, 24, 25).

En cas de corticodépendance, dans les rares cas de sarcoïdose réfractaire ou en cas de contre-indication à la corticothérapie, d'autres traitements peuvent être proposés en association ou non avec les stéroïdes. Ainsi, les *anti-malariques de synthèse* (chloroquine et, surtout, hydroxychloroquine) sont utilisés isolément dans les localisations cutanées de la maladie, dans les troubles du métabolisme phosphocalcique, et parfois pour les atteintes ORL peu sévères de la maladie (3, 24).

Certains immunosuppresseurs (comme le méthotrexate (10 à 15 mg/semaine) et l'azathioprine (150mg/jour)) peuvent être prescrits au cours des formes les plus sévères de la maladie ou au cours des formes cortico-dépendantes (3, 26, 27, 28). Le *cyclophosphamide* est habituellement utilisé dans les formes les plus sévères avec atteintes neurologiques ou cardiaques réfractaires (14, 25, 29).

Des thérapeutiques ciblant le TNF-alpha, qui est impliqué dans la formation des granulomes, ont été essayées au cours de la sarcoïdose. Parmi elles, la *pentoxifylline* présente une efficacité limitée aux doses usuelles (26, 27, 30), la *thalidomide* (31) est essentiellement utilisée dans les formes cutanées réfractaires de la maladie, mais ses effets secondaires, potentiellement très sévères, notamment tératogènes, limitent son utilisation (32). Les biothérapies ciblant spécifiquement le TNF-alpha montrent une efficacité différente selon la molécule considérée mais n'ont pas été jusqu'ici évaluée dans une étude prospective. L'étanercept ne semble pas avoir d'efficacité au cours de la sarcoïdose alors que l'infliximab a montré son efficacité dans quelques observations de sarcoïdose réfractaires (33-39). Le maniement de ces molécules fait discuter le risque de complications infectieuses, et notamment de réactivation tuberculeuse.

B. Aspects physiopathologiques de la sarcoïdose

La physiopathologie de la sarcoïdose est incomplètement élucidée. On considère habituellement que des lymphocytes T CD4+ reconnaissent un antigène (dont on ignore la nature) présenté par des cellules spécialisées, et que cette reconnaissance conduirait à la formation d'un granulome (40). L'antigène initiateur de la réaction immune favoriserait l'activation de populations lymphocytaires T spécifiques (41), principalement Th1 sécrétant de l'interféron gamma (IFN- γ), mais aussi de l'IL-2. Les macrophages produisent, en réponse à cette stimulation, des cytokines et des chimiokines : granulocyte-monocyte colony stimulating

factor (GM-CSF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1), interleukine-12, interleukine-15, interleukine-18 et tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (41). Ces cytokines et ces chimiokines vont contribuer à recruter des cellules immunocompétentes (monocytes/macrophages et des lymphocytes T) et à amplifier la formation du granulome et la réponse inflammatoire (42, 43, 44). Les chimiokines attirent aussi des cellules mésenchymateuses et stromales provenant du tissu lésé (par exemple, cellules épithéliales, kératinocytes). Le recrutement de l'ensemble de ces cellules, immunocompétentes ou non, conduit à la formation du granulome sarcoïdien. Dans le même temps, les cellules endothéliales vasculaires acquièrent un phénotype pro-inflammatoire qui leur permet d'exprimer à leur surface des molécules d'adhésion facilitant le passage des cellules inflammatoires à travers l'endothélium (42, 43). A ce titre, la population des LT CD4 CD103+ semble particulièrement importante dans la constitution du granulome sarcoïdien (45-47). Cette sous-population lymphocytaire est augmentée notamment au niveau des lavages broncho-alvéolaire des patients atteints de sarcoïdose. Le CD103 est une intégrine exprimée à la surface des lymphocytes intra-épithéliaux des surfaces muqueuses notamment bronchique et qui est responsable de la rétention muqueuse des lymphocytes.

Parmi les différents médiateurs produits au cours de la sarcoïdose, un rôle important semble joué par le TNF- α , qui participerait, au moins de façon indirecte, à la formation du granulome tuberculoïde, comme le suggèrent des données expérimentales obtenues chez les animaux déficients pour le gène du TNF- α dans des modèles de granulomes en réponse à des antigènes mycobactériens (48-50). Les macrophages alvéolaires provenant de patients ayant une sarcoïdose pulmonaire active produisent de plus grandes quantités de TNF- α que les macrophages provenant de patients avec une sarcoïdose inactive. De plus, certains patients qui répondent mal aux corticoïdes ont une production alvéolaire persistante de TNF- α (51).

La sarcoïdose constitue un paradoxe immunologique, car des phénomènes d'anergie (illustrés par la disparition de la réponse à la tuberculine) s'associent à cette réponse T exacerbée. Ce sont des populations lymphocytaires T régulatrices CD25+ qui contribueraient à cette anergie par une diminution de la production d'IL-2 (52). En effet des concentrations très élevées de lymphocytes T régulateurs pouvant atteindre 5% des lymphocytes T CD4+ totaux sont observées chez des patients ayant une sarcoïdose active alors que ces concentrations n'atteignent que 1.1 à 1.3% des lymphocytes T CD4+ totaux chez des patients sans maladie active ou chez les sujets sains (52). La lymphopénie périphérique, qui prédomine sur les lymphocytes T CD4+, concerne environ 40% des malades, s'aggrave lors des poussées de la maladie et pourrait s'expliquer par une séquestration des lymphocytes au sein des granulomes (53). Dans une étude portant sur 64 sujets, le taux moyen de lymphocytes T CD4+ est de 0,3 giga/L (54). Dans cette étude, le rapport CD4/CD8 est normal ou abaissé. La lymphopénie participe probablement au risque infectieux. Dans la grande majorité des cas, les granulomes régressent sans laisser de séquelles fonctionnelles. Cependant, une fibrose pulmonaire peut venir compliquer environ 10 % des sarcoïdoses.

L'évolution du granulome sarcoïdien peut aller de son involution et disparition jusqu'à sa persistance au sein des tissus, contribuant ainsi à la lésion de ceux-ci, parfois par une intense réaction fibreuse. Dans la majorité des cas, la fibrose est limitée au pourtour du granulome sous la forme d'une cicatrice localisée et l'éventualité d'une fibrose mutilante ne concerne qu'un nombre limité de patients. Cependant les facteurs qui influencent cette évolution ne sont pas connus. Il a aussi été suggéré que la production de TGF- β ou le passage de la réponse immunitaire d'un profil Th1 vers un profil Th2 pourrait contribuer à l'involution de la réponse immunitaire au cours de la sarcoïdose (42, 43)..

2.2.2 Réponse immunitaire à l'infection grippale et à la vaccination

Durant les étapes précoces de l'infection grippale, la réponse immunitaire innée limite la réplication virale et sa propagation. La réponse immunitaire innée se compose de divers éléments cellulaires et sécrétés tels que les interférons (IFN). L'IFN- α et l'IFN- β , produit par les cellules infectées par des virus, sont connus pour limiter la reproduction virale au sein de ces cellules et pour limiter la propagation de l'infection virale aux cellules voisines (55). Cependant, la réponse immunitaire innée est insuffisante pour bloquer la propagation virale et éliminer l'infection et une réponse immunitaire adaptative doit donc se mettre en place.

Les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ auxiliaires et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTLs) sont tous engagés dans la réponse immunitaire contre l'infection grippale. Les anticorps anti-grippaux sont principalement dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe virale que sont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Ces anticorps, anti-HA en particulier, sont neutralisants puisqu'ils préviennent toute entrée et réplication du virus dans les cellules. Au niveau de la surface des muqueuses du tractus respiratoire, les anticorps sécrétés de la classe des IgAs préviennent l'infection. Les anticorps circulants (IgM et IgG) diffusent et protègent les poumons. La mémoire immunologique des réponses cellulaires B offre la protection contre une éventuelle réinfection avec la même souche virale (55). Les lymphocytes B sont dépendants des lymphocytes T auxiliaires pour la commutation de classe des anticorps pour passer de la production d'IgM à la production d'IgG et pour la différenciation en lymphocytes B mémoires. Les lymphocytes T helper 1 (Th1) induisent des réponses stimulant la production à la fois d'anticorps et de CTLs dirigés contre les cellules infectées. Les cellules T auxiliaires se différencient également en cellules T mémoires et favorisent la génération de CTLs mémoires suite à la résolution de l'infection par le virus de la grippe (56).

Le vaccin anti-grippal est hautement immunogène dans la population générale. Le rapport de la WHO (World Health Organization) sur la vaccin anti-grippal indique que le vaccin contenant les souches virales A/Sydney/5/97 (H3N2) induit un titre d'anticorps anti-HA $\geq 1:40$ chez 89% des adultes, la souche A/Beijing262/95 stimule des anticorps anti-HA chez 66% et les vaccins contenant la souche B/Harbin/07/97 stimulait des anticorps protecteurs post-vaccinaux dans le sérum de 97% des adultes (2). Les adultes sains maintiennent leurs réponses immunitaires jusqu'à 12 semaines post vaccination (57), chez les patients immunodéprimés, cependant, les taux d'anticorps tendent à décliner plus rapidement (58).

2.2.3 Recommandations de vaccination anti-grippale

Toute personne le souhaitant peut se faire vacciner contre la grippe saisonnière, en l'absence de contre-indication. Toutefois, la vaccination anti-grippale fait l'objet de recommandations dans des situations spécifiques(59).

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

La vaccination est également recommandée chez les :

- personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal

tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ; diabète insulinodépendant ou non-insulinodépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être posée par l'équipe qui suit le patient) ;

- personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge ;

- enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;

- entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée (cf. supra).

Enfin, la vaccination contre la grippe saisonnière fait aussi l'objet de recommandations pour les risques professionnels :

- professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.

- personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

2.2.4 Vaccination grippale et maladies inflammatoires

Bien que le lupus systémiques (LES) et la polyarthrite rhumatoïdes (PR) soient deux affections avec des manifestations cliniques et des mécanismes pathogéniques très différents de ceux de la sarcoïdose, il nous apparaît important de résumer ici les données vaccinologiques disponibles au cours de ces deux maladies puisqu'aucune donnée n'est disponible pour la sarcoïdose. En outre, de nombreuses interrogations demeurent à la fois sur sur l'immunogénicité et sur la tolérance de la vaccination grippale (notamment poussées de la maladie) au cours des affections auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques, peu de données étant disponibles dans la littérature. Le LES et la PR sont les maladies inflammatoires qui ont été les plus étudiées à ce jour. En second lieu, l'influence des traitements immunosuppresseurs sur la réponse vaccinale a été étudiée au cours de ces deux maladies. Ainsi, le LES et la PR, bien que différentes de la sarcoïdose, peuvent servir d'exemples pour mieux appréhender la problématique vaccinale au cours de la sarcoïdose.

A. Immunogénicité du vaccin anti-grippal chez les patients atteints de LES

Dans le LES, la réponse immunitaire suite à une stimulation antigénique, comme une vaccination, serait diminuée par rapport à la population générale (60, 61). Dans l'étude d'Abu-Shakra et coll (62), 24 patients atteints de LES ont reçu un vaccin inactivé (split virion) de souches virales A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/05/97 (H3N2), et B/Harbin/07/94. Avant la vaccination, le pourcentage de patients atteints de LES avec des taux protecteurs d'anticorps anti-HA et la GMT des anticorps anti-HA étaient identiques à ceux des contrôles sains appariés sur l'âge et le sexe. Cependant, le nombre de patients atteints de LES qui ont répondu au vaccin était plus faible que ce qui était attendu dans la population générale. Seulement 58%, 63%, et 38% des patients souffrants de LES répondaient aux souches A/Beijing/262/95, A/Sydney/05/97, et B/Harbin/07/94, respectivement.

Dans une autre étude, 56 patients atteints de LES avec une maladie quiescente et 18 contrôles « sains » ont reçu le vaccin anti-grippal (63). Comparés aux contrôles “sains”, les patients atteints de LES ont montré un taux de séroconversions diminué: 43% des patients versus 94% des contrôles pour A/H1N1, 39% des patients versus 88% des contrôles pour A/H3N2 et 41% des patients versus 71% des contrôles pour B/Hong Kong. De plus, un plus faible nombre de patients ont atteint un titre ≥ 40 (*titre protecteur*) pour les deux souches A (75% des patients versus 100% des contrôles) (63). Bien que la réponse humorale des ces patients lupiques était diminuée, elle remplit les critères d’immunogénicité du vaccin anti-grippal, définis par le Committee for Proprietary Medicinal Products (European Medicines Agency, Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 1997). Cependant, la relevance clinique d’une telle diminution de la réponse est inconnue.

Les traitements immunosuppresseurs sont aussi susceptibles de diminuer la réponse immunitaire humorale. L’utilisation de l’azathioprine est associée à une tendance à la diminution de la réponse immunitaire suite une vaccination anti-grippale (63, 64). L’utilisation de prednisone a également été rapportée comme diminuant la réponse immunitaire suite à la vaccination contre la grippe (64, 65, 66).

Enfin, il semble également important de savoir si les patients atteints de LES et vaccinés contre la grippe sont protégés pour l’intégralité de la saison grippale, en d’autres termes s’ils conservent, suite à la vaccination, un titre protecteur d’anticorps anti-HA pendant une période suffisante. Cela est actuellement inconnu et est sujet à certaines interrogations.

B. Effets de la vaccination sur l’activité de la maladie au cours du LES

La vaccination des patients atteints de maladies auto-immunes est encore controversée par certains. Certains cas cliniques rapportent que la vaccination serait susceptible d’activer les mécanismes d’auto-immunité. L’induction de LES a été reporté suite à une immunisation contre l’hépatite B et avec le vaccin à streptocoque (67, 68). Le vaccin contre la grippe de 1976 a entraîné la survenue de syndromes Guillain-Barre (69, 70). De plus, il a été supposé que la vaccination pouvait induire des signes de maladies auto-immunes.

Pour plusieurs raisons, l’éventualité d’une aggravation d’un lupus suite à la vaccination a été un sujet de préoccupation chez les patients atteints de LES. Premièrement, l’aggravation de LES a été corrélé aux infections virales (60). D’autre part, il y a eu des rapports de cas d’augmentation de l’activité de la maladie suite à la vaccination anti-grippale. Suite à la vaccination contre la grippe, un patient (sur 20) a développé une grave poussée d’une néphrite préexistante (65), et un autre patient (sur une série de 11 patients) montrait une augmentation de l’activité de la maladie (71). De plus, Abu-Shakra et al. ont étudié le taux d’anticorps dans une cohorte de 24 patients atteints de LES. Ils ont montré que la vaccination contre la grippe pouvait induire un accroissement transitoire du taux d’anticorps chez environ 10% à 15% des patients (64), même si cela n’a pas conduit à une aggravation de la maladie (72). Récemment, Holvast et al ont étudié la tolérance de la vaccination anti-grippale dans une cohorte de 55 patients LES avec une maladie quiescente. Ils ont montré que les scores SLEDAI de la maladie (SLE Disease Activity Index) n’avaient pas augmenté suite à la vaccination, comme étudié au cours du mois suivant l’administration vaccinale (63). Ces études indiquent que la vaccination contre la grippe des patients LES peut générer des phénomènes auto-immuns même si aucune augmentation clinique significative de l’activité de la maladie n’a pu être mise en évidence. La vaccination anti-grippale peut être considérée comme bien tolérée dans le LES quiescent (60, 61)..

C.Immunogénicité du vaccin anti-grippal chez les patients atteints de Polyarthrite rhumatoïde

Plusieurs études ont étudié l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Les effets des traitements sur la vaccination grippale a été particulièrement bien étudiée au cours de cette affection. Il semblerait qu'à l'exception du rituximab les traitements de la polyarthrite rhumatoïde influencent peu l'immunogénicité de vaccination.

Dans une étude randomisée et contrôlée contre placebo, Chalmers et al ont évalué l'effet de la vaccination anti-grippale chez 126 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde stratifiés en trois groupes selon leur traitement et selon leur immunisation grippale dans les 24 mois qui précédaient (73). Soixante-quatre sujets ont été vaccinés. Un mois après la vaccination, dix patients présentaient une poussée de polyarthrite aussi bien dans le groupe ayant reçu le vaccin que dans le groupe ayant reçu le placebo. La réponse vaccinale anticorps était comparable chez les patients et les contrôles, et ce indépendamment du traitement par corticoïde ou immunosuppresseur.

Dans une étude récente portant sur 82 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 30 sujets sains, le taux de réponse était plus faible chez les malades que chez les sujets sains (74). Le taux de réponse n'était pas modifié par l'utilisation des traitements (corticoïdes, methotrexate, infliximab, etanercept). Pendant les 6 semaines de suivi, la vaccination anti-grippale n'a pas été associée à une aggravation clinique.

Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, Kaine et al ont comparé l'immunogénicité des vaccins anti-grippaux et anti-pneumococcique chez des patients recevant l'adalimumab ou un placebo (75). Après vaccination anti-grippale, le taux de réponse anticorps était plus faible chez les malades ayant reçu l'adalimumab que chez ceux ayant reçu le placebo (51.5% and 63.3%, respectivement; 95% CI -25.2%, 1.6%), ce résultat semblait pouvoir s'expliquer par un sous-groupe de patients ayant une immunité protectrice préalablement à la vaccination. Pour les patients n'ayant pas d'anticorps protecteurs avant la vaccination, les taux de réponse étaient similaires dans les deux groupes (adalimumab: 73.3%, placebo: 73.9%). Les pourcentages de patients avec des taux protecteurs étaient comparables dans les deux groupes (adalimumab: 98%, placebo: 94.5%).

Il semblerait que les thérapies ciblées contre le TNF- α ne diminuerait pas la réponse humorale anti-grippale (76). Ces données semblent confirmées par le travail de Gelinck et al (77), qui est une étude prospective portant sur 112 patients traités par immunosuppresseurs soit par anti-TNF (etanercept, adalimumab or infliximab; n = 64) soit sans anti-TNF (n = 48) et portant sur 18 sujets sains. Le pourcentage d'individus ayant un taux d'anticorps protecteur (titre \geq 40) après vaccination était élevé (80-94%) et n'était pas statistiquement différents entre les trois groupes. La moyenne géométrique post-vaccinale des titres d'anticorps était toutefois plus faible chez les patients dans le groupe traités par anti-TNF.

En revanche, le rituximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, aurait diminué la réponse anticorps anti-grippale chez 4 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par ailleurs par méthotrexate (78). Oren et al ont étudié, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les effets du rituximab sur l'immunogénicité et la tolérance de la vaccination anti-grippale chez 14 patients et ont comparé les résultats avec ceux obtenus chez 29 patients traités avec d'autres immunosuppresseurs à l'exception des anti-TNF et des biothérapies (79). Durant les 4 semaines de suivi, la vaccination n'a pas été associée à une augmentation de l'activité de la polyarthrite. En ce qui concerne la réponse humorale, le taux de réponse à

l'antigène California était significativement plus faible chez les individus traités par rituximab (21% vs. 67%, respectivement; $p=0.006$) et il n'y avait pas de réponse contre l'antigène Shanghai (79). Toutefois, certains patients totalement déplétés sur le compartiment lymphocytaire B étaient capables de répondre à la vaccination. Ces données semblent indiquer qu'il ne faut pas exclure la possibilité d'une vaccination efficace chez des patients traités par rituximab.

2.2.5 Vaccination et sarcoïdose

A. Données de vaccinologies disponibles au cours de la sarcoïdose

Les données sur la vaccination au cours de la sarcoïdose sont très largement insuffisantes. Le seul exemple documenté concerne la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB). Dans une étude parue en 2000 (1), 22 des 40 malades atteints de sarcoïdose qui ont été étudiés étaient séronégatifs pour les marqueurs sérologiques de l'hépatite B (Antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc). Seize d'entre eux (dont huit avaient une maladie active) ont été vaccinés contre le virus de l'hépatite B (VHB) avec un vaccin recombinant à M0, M1 et M6 (vaccin Genhevac B, Pasteur), mais aucun de ces seize patients n'a développé une réponse vaccinale.

Les anomalies de l'immunité cellulaire observées au cours de la sarcoïdose, en particulier l'anergie lymphocytaire, pourraient être à l'origine de cette absence de réponse vaccinale. Notamment, même s'il existe une réponse Th1 importante au cours de la sarcoïdose, en particulier au niveau des granulomes et du liquide de lavage broncho-alvéolaire, on peut imaginer que la réponse Th1 à la vaccination soit inadaptée. Or, il se trouve que cette réponse Th1 est essentielle pour que se développe une réponse vaccinale efficace dans le cas de la vaccination contre le VHB.

En effet, dans cette vaccination chez des sujets sains, c'est une réponse de type Th1 qui est dirigée contre les antigènes vaccinaux. Les individus qui développent une réponse vaccinale importante sont ceux qui développent dans le même temps une réponse Th1 importante, avec production d'IL-2 et d'IFN- γ (80). A l'inverse, les non-répondeurs à la vaccination présentent un défaut de réponse Th1 (81), ce qui souligne une fois de plus le rôle majeur de cette sous-population lymphocytaire dans le développement de cette réponse vaccinale. En se basant sur ce qui est connu sur la vaccination anti-VHB, on peut donc émettre l'hypothèse que l'anergie lymphocytaire est en mesure de limiter la réponse vaccinale au cours de la sarcoïdose.

Au cours de la sarcoïdose, il n'existe donc pas de données concernant la vaccination contre la grippe, ni même contre d'autres maladies comme le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite. Non seulement, on ne sait pas si la vaccination est efficace lorsque la sarcoïdose s'est déclarée, et en particulier lorsqu'elle est active, mais il n'est pas non plus établi qu'une vaccination antérieure au début de la sarcoïdose reste efficace une fois que la maladie s'est déclarée. Cette question est particulièrement sensible pour la vaccination contre le tétanos et la diphtérie, vaccination qui n'est pas saisonnière et qui a habituellement lieu dans l'enfance pour la première injection avec des rappels répétés au cours de la vie. Il n'existe pas de données sur la mémoire immunologique vaccinale au cours de la sarcoïdose, ce qui pose des problèmes thérapeutiques bien au delà des considérations physiopathologiques. En effet, une disparition de l'efficacité vaccinale lorsque la sarcoïdose s'est déclarée inciterait à reconsidérer les modalités de prise en charge des patients face à ces risques infectieux : sérothérapie, traitement antibiotiques, conseils aux voyageurs dans les zones d'endémie.

De la même façon, il n'y a pas de données vaccinologiques concernant la tolérance de la vaccination au cours de la sarcoïdose. En se basant sur l'expérience des cliniciens qui s'occupent de patients atteints de sarcoïdose, il ne semble pas y avoir d'effets secondaires notables de la vaccination, notamment de la vaccination anti-grippale. Toutefois, à l'heure actuelle, il existe des inquiétudes quant à la sécurité de la vaccination chez les patients atteints de maladies auto-immunes et inflammatoires (82). En effet, il a été évoqué que la stimulation du système immunitaire par la vaccination pouvait conduire à une augmentation de l'activité de la maladie. Il nous semble donc important d'apporter des données originales sur la tolérance de la vaccination anti-grippale.

B. Cas particulier de la vaccination anti-grippale au cours de la sarcoïdose

L'infection grippale a une incidence annuelle forte estimée de 5 à 20% sur la population générale (Prevention and control of influenza: Advisory Committee on Immunization Practices, 1999). La vaccination anti-grippale des patients atteints de sarcoïdose pourrait s'avérer bénéfique en les protégeant d'une infection grippale potentiellement sévère.

La vaccination anti-grippale au cours de la sarcoïdose est une pratique courante chez les médecins spécialistes qui s'occupent de patients atteints de sarcoïdose, qu'il s'agisse d'internistes ou de pneumologues. Elle concerne un nombre important de malades, car la sarcoïdose n'est pas une maladie rare et elle représente donc un coût non négligeable. Toutefois, la pratique de cette vaccination ne repose pas sur des preuves scientifiques, car il n'existe aucune donnée établissant l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale au cours de la sarcoïdose.

Si l'on s'en réfère aux données vaccinologiques sur le VHB, on peut émettre l'hypothèse que la réponse vaccinale anti-grippale sera insuffisante au cours de la sarcoïdose, en particulier si celle-ci est active. Ainsi, il est possible que le vaccin anti-grippal soit moins immunogène chez les patients atteints de sarcoïdose que chez l'adulte sain, ce qui pourrait réduire l'efficacité clinique de la vaccination. Il nous semble donc essentiel de déterminer l'efficacité et la tolérance de cette vaccination, qui est très largement pratiquée. Une mauvaise efficacité pourrait conduire à la mise en place de stratégies vaccinales différentes, basées notamment sur l'administration de vaccins adjuvés.

2.2.6 Résultats attendus

Si l'on se base sur les données de séroconversion observées au décours de la vaccination grippale chez des patients présentant des maladies inflammatoires systémiques comme le lupus érythémateux systémique (LES) ou la polyarthrite rhumatoïde (PR), nous pensons que les sujets atteints de sarcoïdose auront des réponses vaccinales diminuées, et de l'ordre de 50% par rapport à la population générale.

Bien que le LES et la PR sont deux affections dont les manifestations cliniques et les mécanismes physiopathologiques sont différents de ceux de la sarcoïdose, il s'agit des deux principales maladies inflammatoires pour lesquelles on dispose de données sur l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale.

Ainsi, au cours de la sarcoïdose, on peut s'attendre à ce que la vaccination anti-grippale induise une séroconversion chez environ 40 à 50% des patients, alors qu'elle est de 66% à 97% des adultes dans la population générale (2).

Même si la vaccination anti-grippale est plutôt bien tolérée dans la population générale, on peut imaginer que la vaccination anti-grippale pourrait influencer l'évolution de la sarcoïdose par le biais d'une stimulation du système immunitaire et être associée temporellement à des signes biologiques d'activité de la maladie (comme une augmentation des taux d'ECA et/ou des taux de gammaglobulines), à des signes cliniques d'activité (événements cliniques) voire à l'apparition de maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes avec apparition d'autoanticorps spécifiques (connectivites, affection demyélinisantes).

2.2.7 Perspectives

Une connaissance de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination anti-grippale au cours de la sarcoïdose devrait permettre d'améliorer l'utilisation de la vaccination chez les patients atteints de sarcoïdose. Ainsi, la mise en évidence d'une faible efficacité de la vaccination pourrait faire envisager de nouvelles approches vaccinales au cours de la sarcoïdose, en particulier celles basées sur des vaccins adjuvés. La mise en évidence d'effets secondaires plus fréquents ou plus sévères que prévus pourrait, quant à elle, faire reconsidérer les indications de la vaccination au cours de la sarcoïdose et les restreindre par exemple à des sous-groupes de malades pour lesquels la balance bénéfico-risque serait plus favorable (par exemple malades avec fibrose pulmonaire).

3 **OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

3.1 **OBJECTIF PRINCIPAL**

L'objectif principal de l'étude est de comparer la réponse vaccinale anti-grippale saisonnière chez des patients présentant une sarcoïdose à celle d'un groupe contrôle de volontaires sains.

3.2 **OBJECTIFS SECONDAIRES**

- déterminer l'effet du phénotype clinique (sévérité de la maladie) sur la réponse vaccinale ;
- évaluer la tolérance de la vaccination anti-grippale (nombre et nature des effets secondaires, auto-immunité clinique et auto-anticorps sériques);
- évaluer l'effet de la vaccination sur l'activité de la sarcoïdose (notamment la sévérité de la maladie, et l'activité biologique) ;
- déterminer s'il existe un effet de la vaccination sur l'activité biologique de la sarcoïdose
- déterminer s'il existe une relation entre les taux et l'activité des lymphocytes T-régulateurs CD4+CD25+ FoxP3+ circulants avant vaccination et la réponse vaccinale au cours de la sarcoïdose.
- déterminer s'il existe une relation entre l'évolution des taux de lymphocytes T-CD4+CD103+ circulants et l'efficacité et la tolérance de la vaccination ;
- déterminer la séroprévalence des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique au cours de la sarcoïdose ;

4 PLAN EXPERIMENTAL

4.1 TYPE D'ESSAI

Il s'agit d'une étude de phase III :

- comparative*
- non randomisée*
- contrôlée (groupe contrôle)*
- d'infériorité*
- Sans insu (ouverte)*
- Multicentrique*

4.2 CATEGORIE DE RECHERCHE

Cet essai vaccinal est une étude interventionnelle classée en tant que recherche biomédicale portant sur un médicament, selon l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique.

Les participants qui recevront la vaccination anti-grippale au cours de cette recherche biomédicale entreront dans le cadre de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique.

5 CRITERES D'EVALUATION

5.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Immunogénicité humorale du vaccin, mesurée 3 semaines après l'injection de vaccin anti-grippal (à J21).

- Comparaison du taux de séroconversion entre les patients atteints de sarcoïdose et les sujets contrôles pour chacune des 3 souches vaccinales présentes dans le vaccin saisonnier. Le taux de séroconversion est défini par le pourcentage de patients ayant un titre d'anticorps $< 1/10^e$ avant vaccination et $\geq 1/40^e$ après vaccination ou ayant un titre $\geq 1/10^e$ avant vaccination et au moins 4 fois supérieur après vaccination.

5.2 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Effet du phénotype clinique initial (notamment le score d'activité de Prasse et al (22)) sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection (défini par le pourcentage de patientes ayant un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine $\geq 1/40^e$) et le facteur de séroconversion (défini par le rapport post/pré-vaccination des moyennes géométriques des titres);
- Etude descriptive de l'évolution du phénotype clinique (notamment, de la sévérité de la maladie) après vaccination. La sévérité de la maladie sera évaluée sur le nombre d'organes touchés, sur le retentissement fonctionnel pour chaque organe (notamment épreuves fonctionnelles respiratoires), l'évolution radiologique et sur la nécessité d'un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

- Comparaison entre les taux d'autoanticorps avant et après vaccination (anticorps anti-nucléaires totaux, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-GM1 mesurés à J0, J21 et J180) chez tous les individus inclus dans l'étude
- Effet de la dose de corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseur sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection et le facteur de séroconversion ;
- Comparaison du taux de séroprotection entre les patients atteints de sarcoïdose et le groupe contrôle de volontaires sains, mesuré à J0, J21 et J180;
- Comparaison du facteur de séroconversion entre les patients atteints de sarcoïdose et le groupe contrôle de volontaires sains, mesuré à J0, J21 et J180.;
- Comparaison de la persistance d'une réponse vaccinale entre les patients atteints de sarcoïdose et les sujets contrôles à J180 ;
- Comparaison entre J0 et J21 des distributions en valeurs absolues et en pourcentages des sous-populations lymphocytaires circulantes, en particulier à « homing » muqueux (étude des cellules T CD4+ CD103+ à homing muqueux par cytométrie en flux, avec étude des récepteurs de chimiokines suivants CCR3, CXCR3, CXCR2, CCR5 et CCR8) chez tous les individus inclus dans l'étude;
- Effet du taux et de l'activité des cellules T-régulatrices à J0 et J21 sur le taux de séroconversion, le taux de séroprotection et le facteur de séroconversion (étude des Cellules T régulatrices dans le sang circulant : IL10, TGFβ, IL35, IL17A, CD4, CD25, FoxP3, CD127 en cytométrie de flux) ;
- Effet du taux de cellules T- CD4+ CD103+ à J0 et de son évolution entre J0 et J21 sur l'évolution de la sarcoïdose évaluée par l'évolution des taux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des IgG, IgA et IgM entre J0 et J21, par l'évolution radiologique pulmonaire comparative entre J0 et J180 et par l'évolution des explorations fonctionnelles respiratoires entre J0 et J180 (si jugé nécessaire par l'investigateur)
- Séroprévalence et comparaison entre J0 et J180 des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique à l'inclusion chez tous les individus. Cette analyse permettra d'évaluer chez les patients atteints de sarcoïdose la mémoire immunitaire d'une vaccination réalisée dans l'enfance.

Tolérance

- Nature et nombre des événements indésirables graves liés au vaccin
- Recherche des événements cliniques (nature, nombre et intensité) locaux et généraux, notamment auto-immuns, après vaccination et pendant toute la durée de l'étude. Les interrogatoires pour rechercher les effets secondaires seront effectués selon les échelles NCI de la tolérance.

6 SELECTION DES PATIENTS

6.1 POPULATION ETUDIEE PARTICIPANTE

La population de l'étude comprend des patients atteints de sarcoïdoses et des volontaires sains (groupe contrôle).

Les patients atteints de sarcoïdose et les volontaires sains répondants chacun aux critères d'inclusion et de non-inclusion seront inclus dans l'étude.

Un total de 200 participants répondant aux critères d'inclusion sera inclus dans l'étude :

	Participants	Nombre de participants nécessaire pour répondre aux objectifs de l'étude	Nombre de perdus de vue (15%)	Nombre total de participants à inclure
Groupe P	Patients présentant une sarcoïdose	85	15	100
Groupe V	Volontaires sains, groupe contrôle	85	15	100
Total		170	30	200

La durée de participation des participants à la recherche sera de 6 mois.

6.2 RECRUTEMENT

- Les patients atteints de sarcoïdose se verront proposer de participer à l'étude:
 - soit lors d'une consultation de suivi ou lors d'une hospitalisation par leurs médecins hospitaliers,
 - soit par contact téléphonique par les médecins investigateurs
- Les volontaires sains seront, quant à eux, identifiés au sein des CIC de Cochin et Montpellier selon des critères administratifs et d'âge (procédures internes propres aux CIC). Les volontaires seront ensuite contactés par un médecin investigateur du CIC en charge de cette étude.

Le médecin investigateur :

- présentera succinctement l'étude
- questionnera les volontaires sur leur vaccination antigrippale et la survenue de tout événement grippal ou maladies auto-immunes sous-jacente
- leur demandera leur accord de participation
- leur transmettra la notice d'information ; soit par courrier postal soit par courriel
- leur proposera de fixer un rendez-vous pour la visite V1

Une fois l'accord de principe obtenu par un participant, la note d'information leur est fournie:

- soit directement en main propre lors de leur consultation de suivi/hospitalisation par leur médecin hospitalier,
- soit par courrier suite à leur conversation téléphonique avec l'un des médecins investigateurs de l'étude.

Cela afin de leur laisser un délai de réflexion avant leur venue pour la visite V1.

Si nécessaire, le recrutement se fera dans un 2ème temps par le biais d'un affichage pour lequel l'avis du CPP sera demandé. Dans ce cas, les participants pourront contacter un médecin investigateur du centre le plus proche pour plus de renseignements.

6.3 INDEMNISATION / REMBOURSEMENT DES FRAIS DE DEPLACEMENT

Les participants à cette recherche toucheront une indemnisation de 40 euros par visite, soit un total de 120 euros pour les 3 visites.

Les indemnisations et remboursement seront centralisés par le CIC BT505, centre coordinateur de l'étude pour tous les centres investigateurs.

A ce titre, les centres de Cochin et Montpellier procéderont à l'inscription des volontaires sains (groupe témoins) participants dans le fichier national des Volontaires pour la Recherche Biomédicale avant le début du traitement, conformément à l'article L1121-16 du Code de la Santé Publique.

6.4 CRITERES D'ELIGIBILITE DE LA POPULATION

6.4.1 Critères d'inclusion pour les malades

En se basant sur les Recommandations de la vaccination anti-grippale saisonnière du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France pour la population générale, les critères d'inclusion des patients atteints de sarcoïdose sont les suivants :

- Age \geq 18 ans et \leq 65 ans ;
- Signature du consentement éclairé
- Suivi possible durant les six mois suivant la vaccination anti-grippale
- Sarcoïdose prouvée histologiquement et diagnostiquée depuis au moins 6 mois
- Sarcoïdose dont le traitement n'a pas été modifié depuis au moins 3 mois, à l'exception du cas d'une décroissance des doses de corticostéroïdes et à dose d'immunosuppresseur stable
- Indication à une vaccination anti-grippale saisonnière.

Existence d'une ou plusieurs de ces situations cliniques :

- atteinte pulmonaire de retentissement significatif (dyspnée, stade IV radiologique ou explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) altérées avec diminution de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire max (VEMS) ou de la diffusion du monoxyde carbone (TLCO) inférieure à 65% de la valeur prédite ;
- atteinte cardiaque confirmée
- atteinte neurologique centrale et/ou périphérique confirmée et avec retentissement clinique et anomalie en imagerie et/ou en électromyogramme
- atteinte rénale (histologiquement confirmée) responsable d'une diminution de la clairance à la créatinine
- lupus pernio invalidant
- atteinte sinuso-nasale et/ou laryngée histologiquement confirmée
- atteinte disséminée, c'est à dire touchant plus de quatre organes
- nécessité d'une dose de corticoïdes supérieure ou égale à ~~5mg/j~~ ~~10 mg/j~~ d'équivalent prednisone ou nécessité d'un traitement immunosuppresseur (à l'exception du Rituximab) pour contrôler la sarcoïdose
- existence d'une maladie métabolique associée
- Patient atteint de sarcoïdose et séjournant en collectivité
- sarcoïdose survenant chez un personnel soignant

6.4.2 Critères d'inclusion pour les sujets sains

- âge \geq 18 ans et \leq 65 ans
- Signature du consentement éclairé
- Absence de pathologie sous-jacente, en particulier de maladies auto-immunes et/ou de sarcoïdose
- Suivi possible durant les six mois suivant la vaccination anti-grippale

6.4.3 Critères de non-inclusion pour les malades et les volontaires sains

- Hypersensibilité aux substances actives, aux oeufs et à l'un des excipients du vaccin
- Episode fébrile aigu dans la semaine précédant la vaccination
- Contage avec un cas de grippe documenté dans la semaine
- Infection connue par le VIH, le VHB ou le VHC
- Grossesse en cours ou test de grossesse urinaire positif
- Syndrome de Lofgren
- Sclérose en plaque
- Antécédent de syndrome de Guillain-Barré
- Transplantation d'organe
- Cancer dans les 3 dernières années
- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'injection vaccinale
- Traitement par chimiothérapie
- Transfusion ou administration d'immunoglobulines au cours des 3 derniers mois
- Co-morbidité nécessitant une biothérapie ciblant spécifiquement les lymphocytes B (par exemple : rituximab)
- Patient pour lequel une majoration du traitement est prévue dans le mois suivant la vaccination.
- Infection aiguë dans le mois précédent l'inclusion (J0)
- non affiliation à un régime de Sécurité Sociale
- participation à une autre recherche biomédicale pendant la durée de l'étude
- participant sous sauvegarde de justice

6.5 **FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES : DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE**

6.5.1 *Sortie prématurée de l'étude*

Les participants peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. La sortie d'essai peut aussi être motivée par l'investigateur. Dans ce cas l'investigateur devra s'assurer que la raison de l'abandon n'est pas liée à la survenue d'un événement indésirable. La cause des abandons en cours d'essai sera précisée dans le cahier d'observation et notifiée dans le document source.

Lors de la sortie d'essai, il est impératif de demander au participant si :

- il retire son consentement, au quel cas les données recueillies le concernant ne devront être comptabilisées dans l'analyse statistique et dans les résultats de l'étude. Tous les échantillons biologiques de ce participant devront également être immédiatement détruits.

- il sort de l'essai sans retirer son consentement, au quel cas les données recueillies et les échantillons biologiques le concernant pourront faire partie de l'analyse statistique et être comptabilisées dans les résultats de l'essai.

L'arrêt de l'étude dans un centre peut être décidé en cas de :

- recrutement insuffisant
- problèmes techniques non résolus
- désir exprimé par les investigateurs
- violations répétées et non justifiées du protocole

6.5.2 Arrêt prématuré de l'essai

L'essai pourra être interrompu pour des raisons administratives ou dans le cas où l'on disposerait de nouvelles données sur le produit à l'essai, et/ou sur le comité de pilotage.

Si l'essai est arrêté prématurément ou suspendu, le promoteur devra informer l'investigateur coordonnateur, les investigateurs des centres, les autorités réglementaires, et le CPP de la raison de l'arrêt ou de la suspension.

6.5.3 Critères et modalités de sortie d'étude

L'investigateur pourra décider d'interrompre la participation d'un participant à l'étude en cas d'apparition d'un événement représentant une contre-indication définitive:

* avant la vaccination prévue lors de la visite V1 :

- Survenue de grossesse
- en cas d'erreur diagnostique (s'il ne s'agit pas d'une sarcoïdose).
- Survenue de grippe
- Apparition d'un critère de non-inclusion ou de non respect des critères d'inclusion.

* après vaccination de V1 en cas d'apparition d'un évènement représentant :

- une erreur diagnostic (s'il ne s'agit pas d'une sarcoïdose)
- apparition d'un critère de non-inclusion ou de non respect des critères d'inclusion

Modalité et calendrier de recueil des données :

Les participants sortis de l'étude avant vaccination ne seront pas suivis dans le cadre du protocole.

Modalités de remplacement de ces patients, le cas échéant :

Les participants sortis prématurément ou exclus de la recherche ne seront pas remplacés. Ils ne seront pas inclus dans l'analyse statistique.

Modalités de suivi des participants :

Les participants sortis prématurément de l'étude continueront à bénéficier d'un suivi médical approprié, si nécessaire.

Procédure en cas de perdu de vue :

Toute interruption prolongée dans le suivi clinique et/ou biologique d'un participant est à considérer comme « perdu de vue ». Pour ces participants, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la date de la dernière visite effectuée. Dans ce cas, l'investigateur devra réaliser une enquête afin d'en déterminer la cause et le notifier dans le document source et le CRF.

Perdus de vue : nous prévoyons un maximum de patients atteints de sarcoïdose perdus de vue de n=15 et de volontaires sains perdus de vue de n =15.

7 REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

7.1 VISITES ET EXAMENS PREVUS

NB : Les examens ou analyses à réaliser uniquement pour les patients lors des visites sont rédigés en bleu.

7.1.1 Visite d'inclusion et de vaccination VI à JO

Lors de cette première visite, le médecin investigateur :

- S'assurera que le participant aura eu le temps de prendre sa décision librement et aura pu lire et comprendre la note d'information et le consentement
- répondra aux questions du participant notamment sur le but, le déroulement, les contraintes, les risques et les bénéfices de l'étude.
- Vérifiera le fichier national pour les volontaires sains
- Recueillera l'historique médical :
 - antécédent de vaccination antigrippale dans les années précédentes
 - autre pathologie chronique ou antécédents significatifs
- Recueillera les traitements (et la posologie) pris au long cours et toujours en cours à la visite (en particulier pour les traitements de la sarcoïdose pour les patients)
- effectuera un examen clinique non invasif avec mesures des constantes vitales (T°C, TA et pouls) et poids et taille
- **complètera le questionnaire de paramètres cliniques spécifiques (annexe 19.3)**
- Vérifiera tous les critères autorisant la vaccination (particulièrement l'allergie)
- Vérifiera les critères d'inclusion et de non inclusion
- recueillera le consentement éclairé signé du participant.
- **attribuera la classification du phénotype clinique de la maladie pour les patients (annexe 19.2)**
- **Effectuera un ECG**
- **Recueillera les données issues de radiographie du thorax et d'une Epreuve fonctionnelle respiratoire datés de moins d'un an précédant la date d'inclusion**
- Pour les femmes non ménopausées, un test de grossesse urinaire sera réalisé.

- Proposera au participant de participer à la sous-étude cellulaire, ce qui entraîne un prélèvement supplémentaire de 10mL aux visites V1 et V2. La sous-étude inclura les 60 premiers patients inclus et les 20 premiers volontaires acceptant de participer.

Ensuite, le médecin investigateur :

- Effectuera la demande d'attribution du code d'identification au participant pour la durée de l'étude. L'anonymisation respecte les BPC en vigueur.
- Prescrira les prélèvements sanguins et urinaires pour réaliser les examens biologiques standards suivants :
 - pour les patients :
 - o NFS, VS, CRP, CPK, électrophorèse PP, protéinurie des 24H (si BU positive), bilan hépatique, bilan phosphocalciocréatinine, bandelette urinaire, créatinine, dosage de l'ECA, et les sérologies HCV, HBV et HIV.
 - pour les volontaires sains :
 - o NFS, VS, protéinurie des 24H (si BU positive), bandelette urinaire, et les sérologies HCV, HBV et HIV.
- Prescrira les prélèvements sanguins de 21mL pour réaliser les sérothèques
- Prescrira les prélèvements sanguins de 10mL pour la sous-étude, le cas échéant avant la vaccination :
- Effectuera la vaccination
- Surveillera le participant durant 30 min après l'injection
- Effectuera un nouvel examen clinique post-surveillance vaccinale avec mesure des constantes vitales

A la fin de la visite, le médecin remettra au volontaire

- un carnet d'auto-surveillance (CAS) qui devra être rempli entre V1 et V2.
- une réglette pour mesurer les réactions cutanées éventuelles et un thermomètre
- la carte de participation

Concernant le suivi de la tolérance locale et générale post-vaccination :

La tolérance locale et générale **immédiate** sera évaluée au cours d'un examen clinique réalisé à la fin de la période de surveillance post-vaccinale de 30 minutes et comporte :

- la mesure de la pression artérielle systolique et diastolique et la fréquence cardiaque et par l'interrogatoire du volontaire sur les sensations générales et locales perçues après l'injection par l'investigateur.

La tolérance sera également appréciée pendant les **5 jours suivant l'administration vaccinale** (de J0, jour de la vaccination, à J+5) en fonction des données notifiées par les volontaires dans le carnet d'auto-surveillance (CAS) où les réactions locales et générales les plus fréquentes (d'après le RCP du vaccin utilisé) seront pré-listées.

La température sera aussi mesurée systématiquement par voie orale de J0 (jour de la vaccination) à J+5, grâce à un thermomètre électronique fourni aux volontaires.

Le volontaire notifiera sur le CAS la taille maximale des réactions cutanées (en cm) et leur intensité maximale.

Toutes les réactions seront évaluées en fonction de l'échelle de gravité NCI (annexe 19.5).

Toute réaction post-vaccinale notifiée dans le CAS avec une intensité 4 sera particulièrement suivie par le centre de l'essai.

7.1.2 Visite de suivi V2 à J21 (+7jours)

Lors de cette visite, le médecin investigateur :

- effectuera un examen clinique non invasif avec mesures des constantes vitales (T°C, TA et pouls) et poids et taille
- Recueillera les traitements (et la posologie) pris au long cours et toujours en cours à la visite ou en cas de modification du traitement (en particulier pour les traitements de la saccoïdose pour les patients)
- Recueillera des données du CAS
- Recueillera les éventuels évènements médicaux significatifs, hospitalisations et évènements indésirables graves (EIG) non spécifiés dans le CAS au cours d'un interrogatoire
- Complètera le questionnaire de paramètres cliniques spécifiques (annexe 19.3)
- Prescrira les prélèvements sanguins et urinaires pour réaliser les examens biologiques standards suivants :
 - pour les patients :
 - o NFS, VS, CRP, électrophorèse PP, bilan phosphocalciquecréatinine, bandelette urinaire, créatinine, et dosage de l'ECA.
 - pour les volontaires sains :
 - o NFS, VS, bandelette urinaire
- Prescrira les prélèvements sanguins de 21mL pour réaliser les sérothèques
- Prescrira les prélèvements sanguins de 10mL pour la sous-étude, le cas échéant.

7.1.3 Visite de suivi V3 à J180 (+/-10jours)

Lors de cette visite, le médecin investigateur :

- effectuera un examen clinique non invasif avec mesures des constantes vitales (T°C, TA et pouls) et poids et taille
- Recueillera les traitements (et la posologie) pris au long cours et toujours en cours à la visite ou en cas de modification du traitement (en particulier pour les traitements de la saccoïdose pour les patients)
- Recueillera les éventuels évènements médicaux significatifs, hospitalisations et évènements indésirables graves (EIG)
- Complètera le questionnaire de paramètres cliniques spécifiques (annexe 19.3)
- Effectuera un ECG
- Fera réaliser une radiographie du thorax (annexe 19.4)
- Fera réaliser une Epreuve fonctionnelle respiratoire si jugé nécessaire selon l'évolution de l'activité de la maladie
- Prescrira les prélèvements sanguins et urinaires pour réaliser les examens biologiques standards suivants :
 - pour les patients :
 - o NFS, VS, CRP, CPK, électrophorèse PP, protéinurie des 24H (si BU positive), bilan hépatique, bilan phosphocalciquecréatinine, bandelette urinaire, créatinine, et dosage de l'ECA.
 - pour les volontaires sains :
 - o NFS, VS, protéinurie des 24H (si BU positive), et bandelette urinaire.
- Prescrira les prélèvements sanguins de 21mL pour réaliser les sérothèques.

7.1.4 En cas de survenue d'une infection grippale

En cas de survenue d'une infection grippale pendant la durée de l'étude, la prise en charge thérapeutique du participant se fera comme lors d'un suivi habituel.

7.1.5 Schéma synoptique

	V1: J0 Inclusion/ vaccination	V2: J+21 +7 jours	V3: J+180 +/- 10 jours
Signature du consentement éclairé	X		
Examen clinique avec: -Classification du phénotype clinique de la maladie*	x	x	x
-Evaluation des paramètres cliniques (questionnaire médical spécifique)	Xp	Xp	Xp
Notification des traitements en cours et de leur posologie	x	x	X
Electrocardiogramme ECG	Xp		Xp
Epreuve fonctionnelle respiratoire **			Xp
Radiographie du Thorax***			Xp
Test de grossesse urinaire	x		
Prélèvements biologiques standard:			
Hématologie:			
-NFS	X	X	X
-VS	X	X	X
Biochimie:			
-CRP	Xp	Xp	Xp
-CPK	Xp		Xp
-EPP	Xp	xp	Xp
-Bilan hépatique	Xp		xp
Bilirubine conjuguée			
Bilirubine totale			
Phosphatase alcaline			
Gamma GT			
ALAT/ASAT			
-Bilan phosphocalcique	Xp	Xp	Xp
-Protéinurie des 24H (si BU+)	X		X
-Créatinine	Xp	Xp	Xp
-Dosage de l'ECA	Xp	Xp	Xp
Bactériologie:			
- bandelette urinaire	X	X	X
virologie:			
-Sérologies HBV, HIV et Ag HBs	X		
Inclusion et attribution du code d'identification par Cleanweb	x		
prélèvements pour sérothèque	x	x	x
Prélèvements pour la sous étude (phénotypage cellulaires) (10mL) †	x	X	
Vaccination antigrippale + surveillance 30 min	x		
Remise du CAS	x		
Notification des EIG	x	x	X

p : prélèvements biologiques de routine et examens à ne réaliser que pour les patients.

* classification du phénotype clinique de la maladie : uniquement à réaliser à la V1 pour les patients. Se référer au tableau de classification de la sarcoïdose (annexe 19.2)

**L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) : ne sera réalisée qu'en V3, si nécessité en fonction de l'évolution clinique de la maladie et selon le jugement de l'investigateur. L'EFR sera une spirométrie avec mesure de la DLCO (diffusion libre du monoxyde carbone) permettant de déterminer les courbes débit/volume et le transfert du monoxyde de carbone pour chaque individu. Seront considérées comme significatives des variations supérieures ou égales à 10% de la valeur prédate pour les volumes et à 15% pour la DLCO.

***la radiographie numérisée du thorax (de face) : elles seront analysées dans le cadre d'une lecture centralisée, anonymisée par deux radiologues (Pr Michel Brauner, Dr Pierre-Yves Brilllet, Service de Radiologie d'Avicenne), à partir de données enregistrées sur des disques durs externes par l'ARC mandaté par le promoteur. Le système classique de classification des sarcoïdoses, basée sur la radiographie thoracique, sera utilisé (5) (annexe 19.4).

† la sous étude cellulaire : se fera uniquement sur les 60 premiers patients et 20 premiers volontaires inclus dans l'étude et acceptant de participer à la sous étude.

Volume sanguin prélevé :

	V1: J0 inclusion/ Vaccination	V2: J+21 +7 jours	V3: J+180 +/- 10 jours
Prise de sang:			
Quantité de sang prélevée pour effectuer les examens biologiques standard.			
-Volontaires sains	11mL	4mL	4mL
- Patients	24mL	17mL	17mL
Quantité de sang prélevé pour réaliser les sérothèques	21mL	21mL	21mL
Quantité de sang prélevé pour la sous-étude	10mL	10mL	
Recueil d'urine	X*	x	x
<small>* Test de grossesse urinaire supplémentaire</small>			

7.2 CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ESSAI (FLOW-CHART)

Début de l'étude (mise en place): septembre 2012

Début prévu du début des inclusions : octobre 2012

Durée de la période d'inclusion : 10 semaines

Durée de participation des participants: 6 mois

Les participants ne pourront pas participer simultanément à une autre recherche biomédicale évaluant un autre médicament afin d'éviter les biais liés aux autres produits étudiés dans l'interprétation des résultats scientifiques.

Durée de l'étude : 12 mois (l'analyse des sérothèques sera réalisée dans un délai de 6 mois suite à la dernière visite du dernier participant inclus)

Date de fin d'étude (dernière visite du dernier participant inclus): juin 2013

Date de soumission de publication: juillet 2014

8 ADMINISTRATION DU PRODUIT**8.1 DESCRIPTION DU TRAITEMENT**

Le produit à l'essai est le vaccin saisonnier anti-grippal disponible pour la campagne vaccinale 2012-2013.

Composition :

Le vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'hémisphère Nord) et à la décision de l'Union européenne pour la saison 2012/2013.

Le vaccin sera injecté par voie intra-musculaire, ou sous-cutané pour les participants sous traitements anticoagulants, dans la région deltoïde.

8.2 MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS DANS LE CADRE DU PROTOCOLE

Les traitements par chimiothérapie sont interdits **pendant la durée de l'étude** mais devront être notifiés dans le cahier de recueil des données.

Le vaccin antigrippal saisonnier autre que celui de l'étude est contre indiqué ainsi que toute autre vaccination durant les 3 semaines précédant l'inclusion dans l'essai.

Si un autre vaccin est administré durant l'essai, l'investigateur devra noter le nom commercial, le numéro de lot et la date d'administration dans le cahier d'observation à l'endroit prévu à cet effet ainsi que dans le document source.

Les traitements par immunoglobulines, anticoagulants et antiagrégants plaquettaires **ne sont pas interdits pendant la durée de l'étude** mais devront être notifiés dans le cahier de recueil des données.

Tout traitement médicamenteux pris par le participant à l'inclusion et au cours de l'essai devra être mentionné sur le cahier d'observation. Le nom commercial, la dose journalière, la voie d'administration, les dates de début et de dernier jour de la prise, ainsi que l'indication pour laquelle ce traitement a été prescrit devront être reportés sur le cahier d'observation et dans les documents source.

Le traitement par Rituximab (anti-CD20) n'est pas accepté pour les patients inclus dans l'étude.

Il n'y a pas d'autres traitements interdits pendant la durée de l'essai.

8.3 CIRCUIT DU VACCIN ANTIGRIPPAL

Le présent paragraphe reprend les points essentiels du circuit de mise à disposition par le promoteur des traitements évalués. Un document spécifique « Circuit des Médicaments et contacts pharmaceutiques » est remis à chacun des acteurs lors de l'ouverture des centres.

8.3.1 Conditions d'étiquetage et d'expéditions

Le Département Essais Cliniques de l'AGEPS se charge de l'achat des vaccins, du contre-étiquetage réglementaire et de l'approvisionnement des centres pour l'essai.

Le contre-étiquetage indiquera a minima :

- ⇒ le nom et l'adresse du promoteur
- ⇒ le code de la recherche
- ⇒ la mention « pour recherche biomédicale uniquement »

Ces traitements seront gérés de façon centralisée en respectant les points particuliers suivants :

- ⇒ constitution d'un stock à l'ouverture de chaque centre au niveau de la PUI, adapté au potentiel d'inclusion évalué,
- ⇒ réapprovisionnements sur demande de la PUI, en fonction du rythme d'inclusion réel dans chacun des centres.
- ⇒ mise en destruction des vaccins résiduels au sein de chaque centre après comptabilité par l'ARC.

8.3.2 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux

Les produits de l'étude seront conservés entre 2 et 8°C. Tout incident de température devra être notifié sans délai au Département Essais Cliniques de l'AGEPS qui, en lien avec le laboratoire fabricant du vaccin définira le devenir des produits impliqués et procédera, le cas échéant, à un échange de stock.

8.3.3 Dispensation

Le circuit interne à chaque centre permettra des inclusions nombreuses sur un délai court. Une dotation au service investigateur pourra être envisagée dans tous les cas où cela sera techniquement possible (capacité de stockage dans des conditions adaptées).

Toute prescription d'un vaccin, dans le cadre de la recherche, donne lieu à la rédaction d'une ordonnance spécifique à la Recherche.

8.3.4 Administration

La traçabilité des administrations des participants sera réalisée à l'aide des ordonnances (fiche indiquant le code d'identification du participant et conservée au dossier médical/source) sur laquelle est collée la vignette détachable présente sur la boîte du vaccin antigrippal.

Les seringues utilisées seront détruites par le service selon leurs pratiques habituelles.

Les données recueillies lors de l'étude seront indirectement anonymisées selon les BPC en vigueur à l'aide d'un code d'identification patient.

8.3.5 Comptabilité des médicaments

La gestion des stocks et des retours sera assurée par chacune des pharmacies.

Les unités non utilisées sont retournées à la pharmacie du centre et conservées jusqu'à la visite de l'ARC qui réalisera la comptabilité des produits.

A la fin de l'étude, une fois la comptabilité des traitements par l'ARC réalisée, et l'autorisation du promoteur obtenue, la PUI placera en destruction, selon son circuit local, l'ensemble des traitements résiduels. Cette destruction sur site donnera lieu à la rédaction d'un procès verbal de mise en destruction.

8.4 CARTE PARTICIPANT

En application des obligations des Bonnes Pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte participant sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » et devant préciser le nom, l'adresse et le n° de téléphone de l'investigateur, voire du contact principal (si différent) pour les informations sur le produit expérimental ou la recherche, le code de la recherche, l'identifiant du participant dans l'étude, la nature du produit de la recherche.

9 OBTENTION ET TRAITEMENTS DES ECHANTILLONS

9.1 EXAMENS STANDARD

Des prélèvements sanguins et urinaires seront collectés au cours de chaque visite pour permettre la réalisation sur site (Cochin, Bichat, Hôtel-Dieu, Clermont-ferrand, Lyon, St-Etienne, Montpellier, Avicenne, HEGP, Pitié-salpêtrière et Lille) des examens biologiques standard (hématologie, biochimie et virologie).

Les analyses de ces échantillons de sang et d'urines seront faites en routine dans les laboratoires des CHU de chaque centre.

Les radiographies du thorax, ECG et EFR seront également réalisés sur site au sein des services appropriés des CHU des centres participants.

A noter que les radiographies du thorax devront être conservées au sein du service de radiographie du CHU. L'ARC recuperera, lors de visites de monitoring, les clichés numérisés anonymes afin de permettre la lecture centralisée et anonyme de ceux-là à la fin de l'étude par les médecins du service de pneumologie de l'hôpital Avicenne à Paris (Pr Brauner et Dr Brillet).

Les tubes de sang seront tous nominatifs et étiquetés avec l'étiquette NIP (numéro d'identification du patient) correspondante au participant.

9.2 EXAMENS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE

9.2.1 Examens sérologiques

A. Sérologies auto-immunes :

Paramètres

Anticorps anti-nucléaires totaux (méthode : Kit IFI Hep2010, FA1522-5010, BIOADVANCE)

Facteurs rhumatoïdes (méthode : Kit FR LISA IgM coffret complet, HM028, BMD)

Anticorps anti-GM1 (Method : Kit Anti-GM1, EK-GM1-GM, BÜHLMANN Lab AG)

L'évolution des titres de certains auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-GM1) sera également recherchée au cours de l'étude, afin de déterminer si la vaccination anti-grippale saisonnière s'accompagne d'une production d'auto-anticorps au cours de la sarcoïdose en lien ou non avec des stigmates cliniques d'auto-immunité évalués à chaque visite.

Temps étudiés

V1- V2 et V3

Quantité de sang nécessaire

1 prélèvement de 7 ml sur un tube sec de 7 ml à V1, V2 et V3

B. Dosages des classes et sous classe d'immunoglobulines :

Paramètres

IgG, IgA, IgM totaux (méthode : Néphélométrie, kit Dade Behring).

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (Method: Néphélémétrie, kit The Binding Site).
IgA1, IgA2 (méthode : Néphélémétrie, kit The Binding Site).

Les taux des classes d'immunoglobulines A, G, M (IgA, IgG, IgM) et des sous-classes d'immunoglobulines (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2) seront déterminées par néphélométrie avant et après vaccination, afin de s'assurer qu'une réponse sérologique vaccinale diminuée ne puisse pas être liée à une diminution globale ou sélective des immunoglobulines sériques. Une diminution des IgG et des sous-classes d'IgG conduirait à rechercher un déficit immunitaire, en particulier un déficit commun variable s'exprimant dans une forme granulomateuse, et dans ce cas à exclure le patient. En outre, les variations interindividuelles des taux des classes et sous-classes d'immunoglobulines, notamment des IgA, seront analysées et pourraient être associées à des réponses vaccinales différentes.

Temps étudiés

IgG, IgA, IGM : V1- V2 et V3
IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 : V1
IgA1, IgA2 : V1

Quantité de sang nécessaire

1 prélèvement de 7 ml sur un tube sec de 7 ml à V1, V2 et V3

C. Serologie anti-toxine tétanique et anti-toxine diphtérique :

Paramètres

IgG anti-toxine tétanique (méthode : kit VaccZyme™ Tetanus toxoid IgG, The Binding Site).
IgG anti-toxine diphtérique (Method : kit VaccZyme™ Diphteria toxoid IgG, The Binding Site).

La séroprévalence des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique sera aussi déterminée, afin de déterminer le taux d'immunité protectrice contre la diphtérie et le tétanos au cours de la sarcoïdose. La mesure sera effectuée à V1 et V3 afin de comparer les titres des anticorps anti-toxine diphtérique et anti-toxine tétanique et les titres des anticorps anti-hemagglutinine mesurés au même temps.

Temps étudiés

V1 et V3

Quantité de sang nécessaire

1 prélèvement de 7 ml sur un tube sec de 7 ml à V1 et V3

D. Serologie grippe :

Paramètres

Test d'inhibition de l'hémagglutination réalisé dans le laboratoire de virologie de l'Hôpital Cochin (Pr Flore Rozenberg) au sein de la plateforme de sérologie grippe.

L'immunogénicité du vaccin anti-grippal sera évaluée par mesure du titre en anticorps anti-hémagglutinine par le test d'inhibition d'hémagglutination à chaque visite afin de mesurer la persistance de la réponse vaccinale dans le temps. L'ascension du titre d'anticorps protecteur entre V1 et V2 permet de préciser la réponse vaccinale.

Temps étudiés

V1, V2 et V3

Quantité de sang nécessaire

1 prélèvement de 7 ml sur un tube sec de 7 ml à V1, V2 et V3.

DEVENIR DES EXAMENS SEROLOGIQUES :

Ces échantillons (3 tubes pour V1, V2 et V3) seront **décantés entre 30 minutes à 2 heures à température ambiante**. Les échantillons de sang seront centrifugés **pendant 15 minutes à 3000 tours/min à +4°C**.

Le délai entre le prélèvement de sang et la centrifugation ne doit pas dépasser 3 heures.

Le sérum recueilli sera réparti en 5 aliquots de 1 ml :

- 3 aliquots pour le laboratoire d'immunologie biologique du Pr Batteux (Cochin, Paris)

- 2 aliquots pour le laboratoire de virologie du Pr Rozenberg (Cochin, Paris).

Les tubes sont étiquetés avec le code d'identification du participant, de la visite et la date du prélèvement (étiquettes fournies avec le cahier de biothèque).

Les sérums seront **congelés à -20°C dans les 6 heures maximum** suivant le prélèvement et **conservés sur site jusqu'à la fin de l'étude**.

Les sérums seront rangés par ordre chronologique d'arrivée des patients de gauche à droite et haut vers le bas, dans les boîtes respectives destinées aux laboratoires d'immunologie biologique et de virologie (Paris). Des boîtes spécifiques seront établies pour les sérums des volontaires sains.

A la fin de l'étude (dernière visite du dernier patient inclus), et après monitoring de la sérothèque par l'ARC mandaté par le promoteur, les échantillons de sérums **seront envoyés groupés en une fois vers les laboratoires d'immunologie biologique et de virologie (Cochin, Paris).**

Les analyses seront toutes réalisées en rétrospectif sur les sérothèques.

Les échantillons de sérums non utilisés au cours de ces analyses pourront éventuellement être conservés pendant une durée de 10 ans, et utilisés ultérieurement pour réaliser des tests plus sensibles et effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches immunologiques particulières en rapport avec cette étude.

Ces échantillons pourront éventuellement être utilisés pour d'autres recherches vaccinales (séroprévalence des anticorps des maladies à prévention vaccinale), si le participant ne s'y est pas opposé.

9.2.2 Sous-étude cellulaire

A. Phénotypages cellulaires :

Paramètres étudiés

-Cellules T régulatrices : IL10, IL35, IL17A, TGFβ, CD3, CD4, CD25, FoxP3, CD127

-NKT : CD3, CD4, CD8, CD56, TCR V alpha 24, TCR V beta 11
 -Cellules T à homing muqueux : CD8, CD4, CD103, CCR3, CXCR3, CXCR2, CCR5 et CCR8.

Les lymphocytes T-régulateurs circulants seront énumérés chez les patients et chez les sujets sains. Une association entre les concentrations basales de lymphocytes T régulateurs et la réponse humorale sera recherchée. Dans de nombreux modèles précliniques, il a été démontré que les lymphocytes T régulateurs ($CD4^+ CD25^{hi} Foxp3^+$) inhibaient différents types de cellules effectrices du système immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T, cellules NK (83). Au cours de la sarcoïdose, les populations de lymphocytes T régulateurs peuvent atteindre 5% des LT-CD4 totaux par comparaison à des taux de 1,1 à 1,3% chez des patients sans maladie active ou des sujets sains (52). Un groupe témoin de sujets sains sera utile pour contrôler chez des patients atteints de sarcoïdose stabilisée l'absence d'anomalie dans la réponse vaccinale humorale.

La vaccination grippale induisant des réponses muqueuses importantes, il nous semble opportun de caractériser et de quantifier le phénotype muqueux lymphocytaire avant et après vaccination. Pour cela, nous étudierons l'évolution des lymphocytes T CD4 CD103+ au décours de la vaccination grippale chez les patients présentant une sarcoïdose. Le CD103 est une intégrine exprimée à la surface des lymphocytes intra-épithéliaux des surfaces muqueuses notamment bronchiques et qui est responsable de la rétention muqueuse des lymphocytes. Cette sous-population lymphocytaire T CD4 CD103- est plus fortement représentée notamment au niveau des lavages broncho-alvéolaires lâchez les patients atteints de sarcoïdose (45-47). Une étude de l'expression lymphocytaire de CD103 et de certains récepteurs de chimiokines impliqués dans les réponses muqueuses du BALT (CCR3, CXCR3, CXCR2, CCR5 et CCR8) pourrait s'avérer particulièrement intéressante étant donné leur rôle important dans le « homing » des lymphocytes T dans les lésions de sarcoïdose.

Temps étudiés

V1, V2

Quantité de sang nécessaire

1 prélèvement de 10ml sur 2 tubes CytoChex BCT (Streck) à V1 et V2.

Ainsi qu'un aliquot de 1mL à réaliser en supplément des 5 aliquots décrit précédemment à la V1 et V2.

Le tube Cyto-Check a été choisit spécifiquement pour réaliser ce prélèvement car il permet de réduire les effets secondaires que le temps, la conversation et le transport peuvent causer sur les cellules.

DEVENIR DES TUBES CYTOCHECK:

Les tubes cytocheck seront anonymisés et étiquetés avec le code d'identification du participant, de la visite et de la date de prélèvement.

La conservation peut être réalisée **jusqu'à 7 jours suivant le prélèvement, à température ambiante**, et jusqu'à l'analyse par cytométrie, facilitant ainsi le transport de ces échantillons.

Les échantillons seront envoyés **une fois par semaine à température ambiante** au laboratoire d'immunologie du Dr. Stéphane Paul à Saint-Etienne où l'analyse immunologique est centralisée.

Les échantillons devront arriver **au plus tard le jeudi** à Saint Etienne.

ATTENTION : concernant l'aliquot supplémentaire de 1mL à réaliser pour la sous-étude=> celui-ci doit suivre le même mode opératoire de préparation et de conservation tel que décrit ci-dessus concernant la sérothèque destinée au laboratoire d'Immunologie biologique du Pr Batteux.

Les analyses seront réalisées sur un cytomètre FACS Canto II 8 couleurs (Becton – Dickinson).

Afin de standardiser les mesures des différents marqueurs par cytométrie, nous utiliserons les réactifs suivants :

*Standardisation pour la mesure des MFI (Immunobright) Immunobrite : Réf **6603473** Beckman-Coulter

*Standardisation valeur absolue nombre de cellules Flowcount : Réf **7547053** Beckman-Coulter

Le marquage se fera sur sang total (Tampon Versalyse : Réf A09777 Beckman-Coulter) et à l'aide du tampon du coffret FoxP3 sur sang total.

Les marquages suivants seront réalisés :

Panel 1 : Lymphocytes T Régulateurs

FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7
TCR $\gamma\delta$	FoxP3	CD25 Ma251	CD4	CD127	CD3
Immunotec	e-Biosciences FoxP3 Whole Blood Staining Set	Beckman Coulter	Beckman Coulter	Beckman Coulter	BD Biosciences

Panel 2 : Lymphocytes NKT (Optionnel)

FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7
TCR V $\alpha 24$	TCR V β 11	CD56	CD4	CD8	CD3
Immunotech	Immunotech	Beckman Coulter	Beckman Coulter	Beckman Coulter	BD Biosciences

Panel 3 : Lymphocytes à tropismes muqueux

FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7	Pac. B	Pac. O
CD103	CXCR3/C D183	CCR3 / CD193	CCR5/CD 195	CCR8/CD1 98	CD3	CD4	CD8
DAKO	R&D	R&D	BD	R&D	BD	Beckman Coulter	Beckman Coulter

Panel 4 : Autres populations

FITC	PE	PE-Cy5	APC-Cy7
CD14	CD15	CD16	CD19
BD	BD	BD	BD

B. Cellulothèque

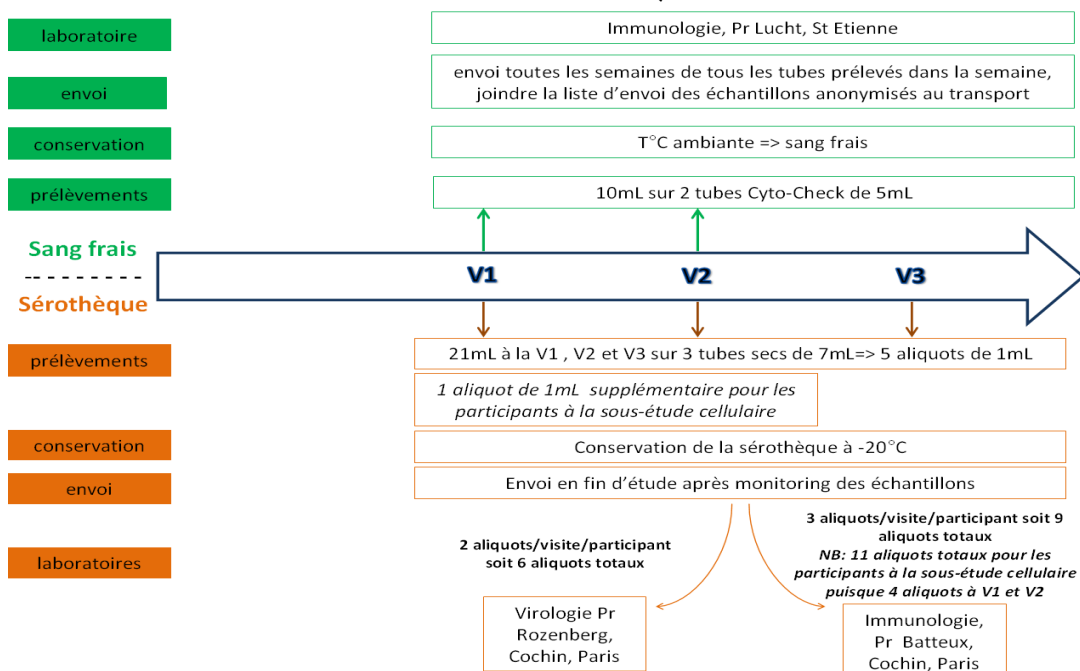
Les cellules restantes seront congelées dans l'azote liquide après séparation sur Ficoll (2 tubes par prélèvement) et pourront éventuellement être conservées pendant une durée de 10 ans, et utilisés ultérieurement pour réaliser des tests plus sensibles et effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches immunologiques particulières en rapport avec cette étude.

Ces cellules pourront éventuellement être utilisées pour d'autres recherches vaccinales (séroprévalence des anticorps des maladies à prévention vaccinale), si le participant ne s'y est pas opposé.

9.3 TABLEAU RECAPITULATIF DES VOLUMES PRELEVES POUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES STANDARDS ET SPECIFIQUES A LA RECHERCHE

	V1: J0 inclusion/ Vaccination	V2: J+21 +7 jours	V3: J+180 +/- 10 jours
Prise de sang:			
Quantité de sang prélevée pour effectuer les examens biologiques standard.			
-Volontaires sains	11mL	4mL	4mL
- Patients	24mL	17mL	17mL
Quantité de sang prélevé pour réaliser les sérothèques			
	21mL	21mL	21mL
Quantité de sang prélevé pour la sous-étude			
	10mL	10mL	
Recueil d'urine			
	X*	x	x
<small>* Test de grossesse urinaire supplémentaire</small>			

9.4 TABLEAU RECAPITULATIF DES EXAMENS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE



9.5 DESCRIPTION DE LA SECURISATION DES CONDITIONS DE STOCKAGE DES ECHANTILLONS SANGUINS

La température de congélation des sérums devra être contrôlée régulièrement.

En cas d'incident de température du congélateur, les boîtes de sérothèque devront être transférées dans un autre congélateur.

Cet incident (date, température maximum de l'incident, durée de transfert dans un autre congélateur et à quelle température) devra être signalé à la coordinatrice d'étude clinique, Gwenaëlle Roguet, par mail et/ou par fax (mail : gwenaelle.badre@cch.aphp.fr, fax : 01 58 41 29 10).

9.6 DESCRIPTION DES CONDITIONS DE TRACABILITE

Le recueil des prélèvements destinés à des analyses biologiques est une étape cruciale pour la qualité des résultats. Il nécessite une bonne coordination des différents acteurs impliqués pour éviter une dégradation des échantillons. L'intervalle de temps entre le recueil du prélèvement et son conditionnement (congélation ou immersion le tube dans la glace) doit être respecté.

- Pour réaliser les examens biologiques standards, les échantillons devront envoyer au laboratoire approprié à température ambiante
- Pour la sérothèque, les cryotubes de sérum devront être conservés à -20°C.

Pour la sérothèque, une fois la congélation des sérums réalisée, il doit avoir une absolue correspondance entre l'ordre et le nombre de cryotubes dans les boîtes et la liste récapitulative des prélèvements de la sérothèque.

10 VIGILANCE DE L'ESSAI

10.1 DEFINITION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (DONT ASPECTS SPECIFIQUES A L'ETUDE)

Événement 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(x) médicament(s) expérimenté(s) sur lesquels porte(nt) cette recherche.

Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI) : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable inattendu désigne tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (R.C.P.) pour les médicaments autorisés ou la Brochure pour l'Investigateur pour les médicaments non autorisés.

Fait Nouveau : données de sécurité qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques du médicament expérimental ou de l'essai.

Événement indésirable grave ou effet indésirable grave (EIG): tout événement indésirable 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 important ou durable,
 - se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

D'autres cas d'événements indésirables ne répondant pas à la définition de gravité ci-dessus doivent également faire l'objet d'une **déclaration immédiate** :

- événements nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités
- événements potentiellement graves selon le jugement de l'investigateur.
- Poussée de la sarcoïdose entraînant l'apparition de symptômes cliniques graves. Les critères de gravité étant ceux définissant un EIG (voir ci-dessus et grille de classification des EIs en annexe 19.7)

10.2 METHODE ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

Le Comité de pilotage de SARCOVAC est composé du Pr Claire Lejeune, Pr Dominique Valeyre, Dr Catherine Chapelon-Abric, Dr Philippe Guilpain, Dr Benoît Wallaert, Pr Zahir Amoura, Dr. Stéphane Paul, Pr Frédéric Batteux, Pr. Odile Launay, Damien Vanhoye, Dr Brigitte Ranque, Gwénaëlle Roguet, Sabine Helfen.

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

Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande du promoteur concernant la bonne marche de l'essai, le respect du protocole. Il vérifie le respect de l'éthique. Il s'informe auprès du promoteur de l'état d'avancement de l'essai, des problèmes et des résultats. Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'essai, notamment :

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

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

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

10.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

➤ **Evènements indésirables non graves :**

Tout évènement indésirable suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté d'abord dans le carnet de surveillance puis retranscrit dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet, après évaluation de l'évènement par l'investigateur.

Un seul évènement doit être reporté par item. Pour chaque évènement, l'investigateur devra impérativement noter :

- la nature (voire l'organe touché s'il y a lieu)
- la date de survenue
- la date de fin
- son intensité
- l'imputabilité par rapport au traitement à l'étude
- la (les) contre-mesure(s) prise(s) pour traiter cet évènement
- les traitements prescrits
- la (les) mesure(s) prise(s) par rapport au traitement (interruption, diminution de la posologie...)

L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

➤ **Evènements indésirables graves (EIG):**

Tout évènement indésirable grave suivant la définition précédente et la grille des EIG en annexe 3 - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être retranscrit dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet avec mention de tous les items listés pour un évènement indésirable non grave.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

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

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves et les envoie au DRCO par fax au 01 44 84 17 99 et ce, immédiatement.

L'investigateur doit également informer l'URC et le coordinteur d'études cliniques en charge de la recherche de la survenue de l'EIG, en faxant le formulaire au 01 58 41 29 10 **et** au 01 58 41 11 83.

Pour chaque évènement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur la relation entre l'évènement et le médicament expérimental et les autres traitements éventuels.

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

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

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

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque patient participant à la recherche par l'identifiant patient 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...).

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 événements 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 le 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 au médicament expérimental 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 du 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. Par exemple :

a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;

b) des suspicions d'effet indésirable grave inattendu survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;

c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :

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

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

- des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),

- un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament dans un autre pays,
 - un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours)
- d) tout effet indésirable grave inattendu transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

10.4 MODALITE ET DUREE DU SUIVI DES PARTICIPANTS SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES

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

- Si l'événement 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'événement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

10.5 CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURVENUE DE GROSSESSE

Dès connaissance de la grossesse, l'investigateur en charge du suivi du participant adresse par fax au DRCD **un formulaire de déclaration d'événement indésirable grave**.

Toute grossesse détectée lors de la visite V1 sera un critère de non-inclusion.

11 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

11.1 RECUEIL ET CIRCUIT DES DONNEES

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

Les données devront être retranscrites dans les cahiers d'observation électroniques au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques, para-cliniques ou biologiques. Toute consultation ou hospitalisation, ainsi que les traitements reçus seront également retranscrits dans l'eCRF

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation feront l'objet d'une demande de correction. Avec le cahier d'observation électronique, les modifications seront tracées par l'outil informatique.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

Après intégration de toutes les corrections sur l'ensemble complet des données, la base de données correspondante sera gelée avant exploitation pour analyse statistique.

L'anonymat des personnes, ~~sera~~ assuré par un code d'identification patient, qui se prête à la recherche sera conservé sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents sources, destinés à la documentation de la recherche.

11.2 IDENTIFICATION DES DONNEES QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCES

Les données considérées comme données sources seront le dossier médical, la copie « papier » du cahier d'observation sur laquelle les infirmières recueilleront toutes les données de comorbidités, les comptes-rendus de consultations, les pancartes de surveillance infirmière, les résultats biologiques, microbiologiques, les clichés radiologiques et leur compte-rendu.

Un carnet d'autosurveillance sera remis à chaque participant lors de la visite V1 de vaccination. Il permettra de noter la survenue éventuelle de réactions locales (surveillance du point d'injection) et d'évènements systémique (prise de température, céphalées, douleurs musculaires...) et en particulier ceux pouvant évoquer une poussée de la maladie, survenus entre 2 visites. Ces données seront recueillies lors de la visite V2, discutées avec le participant et retranscrites dans l'eCRF.

Les carnets de surveillance remis aux patients seront également considérés comme données-source.

Les données immunologiques issues des analyses réalisées à partir des prélèvements sanguins (indirectement anonymisés) seront transmises directement au service de biostatistique par les laboratoires d'immunologie de Paris, Saint-Etienne, et par le laboratoire de virologie de Paris. Les données issues de la lecture centralisée des radiographies numérisées du thorax (indirectement anonymisées) seront également transmises directement au service de biostatistique par le centre de gestion URC Paris Centre.

11.3 DROIT D'ACCES AUX DOCUMENTS ET DONNEES SOURCES

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.

11.4 TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents spécifiques de cette recherche seront archivés par l'investigateur après la fin de la recherche. Ces documents ne seront pas conservés au-delà du temps nécessaire à la réalisation de la finalité de la recherche poursuivie.

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. La fin de la recherche est définie comme la date de la dernière visite du dernier patient inclus.

Cet archivage 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 participants sous pli cacheté, avec la liste ou le registre d'inclusion en correspondance,
- La version imprimées de l'eCRF, complété et validé pour chaque participant 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 statistique (support papier ou informatique).

12 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

12.1 CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

Le nombre de sujets nécessaires est déterminé selon les critères standards d'évaluation des vaccins contre la grippe qui requièrent au minimum 50 sujets évaluables par groupe (CPMP/BWP/214/96). En prévoyant un taux de séroconversion chez les témoins à 75%, et en estimant à 25% la différence de taux de séroconversion minimum à mettre en évidence entre le groupe « sarcoïdose » et le groupe « témoin », et en prenant un ratio patients.témoins à 1, un risque alpha à 5% et une puissance à 90%, le nombre de cas et de témoins nécessaire s'élève à 85. En estimant à 15% le pourcentage de perdus de vue sarcoïdose entre la visite d'inclusion et la fin de l'étude, nous estimons le nombre de sujets nécessaires à 100 sujets atteints de sarcoïdose et 100 sujets volontaires sains.

12.2 DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES

L'analyse statistique descriptive comprendra pour chaque paramètre quantitatif et pour chaque groupe de participant: moyenne, déviation standard, minimum, maximum, médiane et quartiles, nombre de valeurs manquantes. Les paramètres qualitatifs seront exprimés par la fréquence de distribution et les intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés. Compte-tenu de la taille de l'échantillon et des distributions non gaussiennes connues de certains paramètres, les intervalles de confiances exacts seront utilisés.

Pour la comparaison des pourcentages de réponse vaccinale (taux de séroconversion et de séroprotection), nous utiliserons un test de chi-2 en analyse bivariée.

Pour la comparaison des comptes des sous-populations de lymphocytes avant et après vaccination les variations des paramètres à distribution gaussienne seront comparées par test t de Student pour les paramètres à distribution gaussienne et par test de Mann-Whitney pour les paramètres à distribution non gaussienne.

Pour la comparaison des taux des sous-populations de lymphocytes avant et après vaccination, nous utiliserons un test de Fisher.

Calendrier des analyses intermédiaires : aucune

Critères statistiques d'arrêt de la recherche : aucun

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides : aucune

12.3 DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU

Tous les tests seront bilatéraux avec un risque de 1^{ère} espèce fixé à 5%.

12.4 GESTION DES MODIFICATIONS APORTEES AU PLAN D'ANLYSE DE LA STRATEGIE INITIALE

Le plan d'analyse statistique sera rédigé à l'aveugle des données. Si des modifications doivent être apportées dans les méthodes décrites dans le paragraphe « analyse statistique » du présent protocole, elles seront validées par le statisticien de référence.

13 CONFIDENTIALITE

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.

Tous les documents devant être externalisés des centres d'investigations cliniques ou des services de médecine interne, pneumologie ou de radiologie devront être anonymisés.

L'accès aux données cliniques, biologiques et para-clinique, ainsi qu'aux données sources sera direct en cas de monitoring et audits commandés par le promoteur, et lors des inspections menées par les autorités administratives compétentes.

14 ASSURANCE QUALITE

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

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

14.1 PROCEDURE DE MONITORING

Risque estimé de l'essai : C

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des participants 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.

L'essai sera monitoré lors des **visites sur site**, auprès des investigateurs,. La fréquence des visites de monitoring est établie comme suit :

- Une première visite de monitoring auprès de l'investigateur le plus rapidement possible après l'inclusion des tout premiers patients.
- Une à deux visites de monitoring par centre dont la fréquence sera adaptée en fonction du niveau de recrutement du centre.
- Au moins un appel téléphonique entre deux visites, ou contacts par e-mails.

Le monitoring consistera en :

a- Vérification des documents sources :

L'investigateur s'engage à mettre les documents sources relatifs au patient à la disposition du moniteur lors des visites de monitoring. Celui-ci vérifiera chaque fois que nécessaire, les données consignées dans les cahiers d'observations par rapport aux documents sources.

b- Vérification pour tous les e-CRF :

- de l'existence de tous les patients inclus en s'assurant qu'il y ait un dossier médical pour chaque patient dans lequel figurent :
 - le nom et prénom, le sexe, la date et le lieu de naissance
 - la mention de l'inclusion dans l'essai et la date de celle-ci
- de l'existence d'un consentement informé, signé pour chaque patient ;
- des critères d'inclusion et d'exclusion ;
- des événements indésirables.

c- Vérification de la comptabilité des produits dans le service ou à la pharmacie et grâce aux tableaux de comptabilité des produits remplis par l'investigateur.

Gestion des données :

Un système de requête et de suivi des inclusions sera accessible sur le portail de l'étude. Après intégration de toutes les corrections sur l'ensemble complet des données, la base de données correspondante sera gelée avant exploitation pour l'analyse statistique. Des extractions régulières seront réalisées pour le suivi de l'essai et l'analyse « on going » de la tolérance.

- **Visite de fermeture** : archivage des cahiers d'observation en version papier et des documents de la recherche biomédicale, bilan à la pharmacie.

14.2 CONTROLE QUALITE PAR UNE EQUIPE AUDIT

Toute étude peut à tout moment être auditée par le promoteur. Lors de la visite des auditeurs, l'investigateur et son équipe se rendent disponibles, leur autorisent l'accès au plateau technique, au matériel de l'étude ainsi qu'aux dossiers des patients.

L'anonymat du patient doit être respecté et les informations vérifiées lors de ces contrôles doivent rester confidentielles.

14.3 CONTROLE DE QUALITE PAR LES AUTORITES DE SANTE

Lors d'une éventuelle inspection par les Autorités de Santé, les points suivants peuvent être contrôlés :

- l'organisation générale de l'étude,

- la qualification du personnel chargé de sa réalisation,
- la qualité des équipements,
- les formulaires de consentements éclairés,
- l'obtention de l'avis du CPP,
- les modalités de dispensation et de stockage des produits,
- la conduite de l'étude,
- l'archivage des documents relatifs à l'étude.

En cas d'inspection par les autorités, l'investigateur informe le promoteur dès que la demande lui en a été faite.

15 CONSIDERATION LEGALES ET ETHIQUES

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

15.1 JUSTIFICATION ETHIQUE DU PROTOCOLE

Nous étudierons prospectivement et comparerons la réponse vaccinale entre des patients atteints de sarcoïdose et des volontaires sains contrôles.

Nous pensons que la formation de granulomes et les perturbations cellulaires et humorales qui caractérisent la sarcoïdose ne sont pas favorables à l'apparition d'une réponse vaccinale efficace et peuvent se traduire par une diminution de l'immunogénicité du vaccin en termes d'apparition d'anticorps neutralisants.

En se basant sur ce qui est connu au cours du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde, ***nous nous attendons à une réponse vaccinale de 50% chez les patients présentant une sarcoïdose, non traitée ou traitée et à une réponse vaccinale de 75% chez les volontaires sains.***

Bien que ces deux maladies soient très éloignées de la sarcoïdose sur le plan physiopathologique, il s'agit des deux principales maladies inflammatoires pour lesquelles on dispose de données vaccinologiques dans la littérature médicale.

La vaccination anti-grippale est généralement bien tolérée dans la population générale. Les réactions décrites sont les suivantes :

- réactions locales au site d'injection : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration. Ces réactions sont bénignes et mineurs et sont présentes dans 10 à 64% des cas. Elles durent 1 à 2 jours et sont de faibles intensités.
- Réactions générales : fièvre, malaise, frissons, fatigue. Elles durent 1 à 2 jours et sont de faibles intensités.
- Réactions dites systémiques : fièvre, malaise, myalgie, céphalées. Ces réactions surviennent dans 1 à 10% des cas, généralement 6 à 12 heures après vaccination et persistent de 1 à 2 jours.
- Réaction d'hypersensibilité causée par une allergie aux œufs, plus particulièrement à l'albumine, un des composants de fabrication du vaccin contre la grippe.

Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés, sont les suivants :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angioedème.
- Affections du système nerveux : névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.
- Affections vasculaires : vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique.

15.2 DISPOSITION ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique, article L 1121-1 et suivants, des lois de Bioéthique (loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes dans les recherches biomédicales modifiée par la loi du 9 août 2004, ses décrets et arrêtés d'application), de la loi Informatique et Libertés, de la déclaration d'Helsinki en vigueur (annexe 19.1), ainsi que des Bonnes Pratiques Cliniques (décision du 24 novembre 2006) et du présent protocole.

L'investigateur principal coordonnateur s'engage à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires. Il est conscient que tous les documents ainsi que toutes les données relatives à la recherche pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réalisées dans le respect du secret professionnel et sans que puissent être opposé le secret médical. L'investigateur principal coordonnateur reconnaît que les résultats de la recherche sont la propriété de l'AP-HP, promoteur de la recherche.

15.3 COMITE 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.

L'essai ne pourra débuter que lorsque l'AP-HP, représenté par la DRCD, aura été informé de l'avis favorable sans réserve délivré par le CPP à propos du protocole soumis. Cet avis comportera le titre et le numéro du protocole attribué par le promoteur, les documents examinés, ainsi que la date de son examen et la liste des membres du CPP y ayant participé.

Le promoteur informera le CPP de tous les amendements ultérieurs et de tous les événements indésirables graves ou inattendus et faits nouveaux apparaissent au cours de la recherche et qui affecteraient vraisemblablement la sécurité des personnes s'y prêtant, conformément à la procédure du promoteur décrite dans le présent protocole.

15.4 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES 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.

15.5 MODIFICATION SUBSTENTIELLE AU PROTOCOLE

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par le coordonnateur d'étude clinique. 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 de 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.

15.6 DECLARATION CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début 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 L1121-1 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.

15.7 MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENTS DES PERSONNES

Le consentement éclairé écrit de toutes les personnes qui se prêtent à la recherche doit être obtenu par les médecins investigateurs de l'étude, inscrits à l'ordre des médecins, déclarés en tant que médecins investigateurs auprès du promoteur, avant tout acte pratiqué dans le cadre du protocole de la recherche et quel que soit cet acte, conformément à la réglementation.

L'information sera donnée oralement et par écrit dans la première partie du formulaire d'information et de consentement. L'information sera rédigée dans un langage clair, parfaitement compréhensible pour la personne. Elle doit contenir l'ensemble des éléments dont doit être informée la personne, conformément au Code de la Santé Publique, article L 1122-1.

Le consentement de participation de la personne à la recherche est recueilli par écrit sur la seconde partie du formulaire d'information et de consentement. Cette seconde partie doit être rédigée dans un langage clair, parfaitement compréhensible pour la personne qui se prête à la recherche. Elle doit contenir l'ensemble des éléments auxquels la personne consent. Le consentement est donné par apposition de la signature et inscription du prénom, du nom et de la date, de la main de la personne qui se prête à la recherche.

Par ailleurs, le médecin investigateur qui recueille le consentement date et signe le formulaire à l'emplacement qui lui est réservé et s'assure 1) que le formulaire est conforme et qu'aucune mention ou date n'est manquante, 2) qu'un exemplaire original de ce document est remis au participant. Il conserve un second exemplaire original dans un lieu sécurisé et dont l'accès est contrôlé et 3) place un troisième exemplaire original dans une enveloppe sécurisée à l'attention du promoteur ; ce troisième exemplaire ne devra pas être ouvert par le promoteur, mais conservé avec le dossier permanent de l'étude.

L'investigateur devra s'assurer que la personne qui se prête à la recherche aura eu le temps de prendre sa décision librement et aura pu lire et comprendre le formulaire d'information et de consentement.

Le formulaire d'information et de consentement est un document qui aura été approuvé préalablement à la mise en oeuvre de la recherche par le CPP, à l'occasion de l'examen du protocole.

Les personnes participant à cette recherche toucheront une indemnisation pour contraintes subies à hauteur de 40 euros / visite et ne sont pas autorisées à participer simultanément à une autre recherche.

16 ASSURANCE ET FINANCEMENT

16.1 ASSURANCE

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, en tant que promoteur, et en accord avec la loi sur les recherches biomédicales, a souscrit pour toute la durée de l'essai une assurance auprès de la compagnie GERLING KonZern, 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.

Le financement de la recherche a été obtenu suite à un PHRC national.

16.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE

Chaque investigateur et collaborateur des centres 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 daté et signé par chaque investigateur de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

17 COMMUNICATION

17.1 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

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

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

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.

Pour la publication des résultats de l'étude, les règles s'établissent comme suit : pour l'article princeps portant sur le critère principal de jugement, l'idée de l'étude, sa conception, sa rédaction, les démarches administratives et le suivi de l'étude étant l'œuvre des responsables scientifiques de l'étude, la première et la dernière place sur cet article leur sera réservée.

Pour les autres contributeurs, les places seront attribuées en fonction du nombre de patients inclus par rapport au nombre de sujets prévus initialement dans l'étude et dont les données seront complètement exploitables. L'avant-dernière place sera réservée au coordonnateur de l'étude. Pour les contributeurs biologistes, leur nom devra être dans la liste des auteurs de la publication princeps sans que leur position ne soit significative.

En revanche, les biologistes auront la première et la dernière place pour les articles biologiques portant sur les critères secondaires biologiques. Pour ces articles, les noms des deux responsables scientifiques devront apparaître en avant-dernière position et en troisième position.

L'URC-Paris Centre Descartes sera remerciée pour son soutien logistique dans la rubrique « Acknowledgment ».

L'AGEPS sera remerciée dans la rubrique « Acknowledgment ».

17.2 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordinateur d'études cliniques, l'URC Paris Descartes, 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.

18 **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Mert A, Bilir M, Ozaras R, Tabak F, Karayel T, Senturk H. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis. *Respiration*. 2000;67(5):543-5.
2. Recommendation for the composition of influenza virus vaccines for use in 1999. *Wkly Epidemiol Rec*. 1998 Oct 2;73(40):305-8.
3. 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 Aug;160(2):736-55.
4. Bouvry D, Naccache JM, Valeyre D. [Interstitial lung diseases in sarcoidosis]. *Rev Prat*. 2007 Dec 31;57(20):2258-65.
5. DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis. Historic and contemporary perspectives. *Chest*. 1983 Jan;83(1):128-33.
6. Valeyre D, Duperron F. [Sarcoidosis: diagnosis and management of extra-pulmonary forms]. *Rev Mal Respir*. 2006 Dec;23(6):757-8.
7. Lofgren S. The concept of erythema nodosum revised. *Scand J Respir Dis*. 1967;48(3):348-53.
8. James DG. Lupus pernio. *Lupus*. 1992 May;1(3):129-31.
9. Asukata Y, Ishihara M, Hasumi Y, Nakamura S, Hayashi K, Ohno S, et al. Guidelines for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 May-Jun;16(3):77-81.
10. Fajnkuchen F, Badelon I, Battesti JP, Valeyre D, Chaine G. [Retinal vascularization in sarcoidosis]. *Presse Med*. 2000 Nov 4;29(33):1801-6.
11. Guilpain P, Andreu MA, Cassoux N, Le Thi Huong-Boutin D, Jaeger-Bizet F, Nasica X, et al. [Bilateral optic neuropathy revealing systemic sarcoidosis]. *Rev Med Interne*. 2004 Oct;25(10):755-8.
12. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP, 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Dec;23(6):555-70.
13. Petursdottir D, Haraldsdottir SO, Gislason T, Gudbjornsson B. Clinical manifestation, prevalence and prognosis of sarcoid arthropathy. A nationwide study: the Icelandic Sarcoidosis Study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007 Sep;24(2):113-20.
14. Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):315-34.
15. Chapelon-Abric C. [Cardiac sarcoidosis]. *Rev Med Interne*. 2007 Jun;28 Suppl 1:S33-5.
16. Valla DC, Benhamou JP. Hepatic granulomas and hepatic sarcoidosis. *Clin Liver Dis*. 2000 Feb;4(1):269-85, ix-x.
17. Chapelon-Abric C. [Neurosarcoidosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Dec;162(12):1173-88.
18. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):856-70.
19. Braun JJ, Bourjat P, Oster JP, Pauli G, Quoix E, Gentine A. [Nasosinusal sarcoidosis: 13 cases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2001 Sep;118(4):238-44.
20. Braun JJ, Imperiale A, Riehm S, Veillon F. Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, (67)Gallium scintigraphy and (18)F-FDG PET/CT features. *J Neuroradiol*. 2009 Dec 1.
21. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Mar;93(3):221-37.

22. Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Muller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):330-6.
23. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999 Sep;16(2):149-73.
24. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Mar;78(2):65-111.
25. Sugisaki K, Yamaguchi T, Nagai S, Ohmiti M, Takenaka S, Morimoto S, et al. Clinical characteristics of 195 Japanese sarcoidosis patients treated with oral corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003 Oct;20(3):222-6.
26. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 Sep;29(3):533-48, ix-x.
27. Baughman RP, Lower EE. Novel therapies for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Feb;28(1):128-33.
28. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J*. 1999 Nov;14(5):1117-22.
29. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest*. 2003 Nov;124(5):2023-6.
30. Zargari O. Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J*. 2008;14(11):2.
31. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest*. 2002 Jul;122(1):227-32.
32. Rybojad M. [Management of severe skin disorders in sarcoidosis]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Mar;152(2):89-95.
33. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2001 Mar;18(1):70-4.
34. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB, Bognar B. Refractory neurosarcoidosis: a dramatic response to infliximab. *Am J Med*. 2004 Aug 15;117(4):277-9.
35. Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, Martin L, Hill MD. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1660-1.
36. Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):318-20.
37. Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest*. 2003 Nov;124(5):2028-31.
38. Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother*. 2003 Apr;37(4):577-81.
39. Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3;135(1):27-31.
40. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Jan;12(1):71-6.
41. Silver RF, Crystal RG, Moller DR. Limited heterogeneity of biased T-cell receptor V beta gene usage in lung but not blood T cells in active pulmonary sarcoidosis. *Immunology*. 1996 Aug;88(4):516-23.
42. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):435-40.

43. Perez RL, Rivera-Marrero CA, Roman J. Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis. *Semin Respir Infect.* 2003 Mar;18(1):23-32.
44. Gibejova A, Mrazek F, Subrtova D, Sekerova V, Sztokowska J, Kolek V, et al. Expression of macrophage inflammatory protein-3 beta/CCL19 in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jun 15;167(12):1695-703.
45. Kolopp-Sarda MN, Kohler C, De March AK, Bene MC, Faure G. Discriminative immunophenotype of bronchoalveolar lavage CD4 lymphocytes in sarcoidosis. *Lab Invest.* 2000 Jul;80(7):1065-9.
46. Heron M, Sliker WA, Zanen P, van Lochem EG, Hooijkaas H, van den Bosch JM, et al. Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin Immunol.* 2008 Mar;126(3):338-44.
47. Heron M, Grutters JC, Van Moorsel CH, Ruven HJ, Kazemier KM, Claessen AM, et al. Effect of variation in ITGAE on risk of sarcoidosis, CD103 expression, and chest radiography. *Clin Immunol.* 2009 Oct;133(1):117-25.
48. Kaneko H, Yamada H, Mizuno S, Udagawa T, Kazumi Y, Sekikawa K, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in Mycobacterium-induced granuloma formation in tumor necrosis factor-alpha-deficient mice. *Lab Invest.* 1999 Apr;79(4):379-86.
49. Bekker LG, Moreira AL, Bergtold A, Freeman S, Ryffel B, Kaplan G. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent. *Infect Immun.* 2000 Dec;68(12):6954-61.
50. Ehlers S, Holscher C, Scheu S, Tertilt C, Hehlhans T, Suwinski J, et al. The lymphotoxin beta receptor is critically involved in controlling infections with the intracellular pathogens Mycobacterium tuberculosis and Listeria monocytogenes. *J Immunol.* 2003 May 15;170(10):5210-8.
51. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Muller-Quernheim J. Exaggerated TNFalpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002 Oct;19(3):185-90.
52. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med.* 2006 Feb 20;203(2):359-70.
53. Gentil B, Cottin V, Girard P, Cordier JF. Ambivalence of CD4 lymphocytopenia in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 Mar;20(1):74-5.
54. Desrues B, Delaval P, Genetet N, Pencole C, Merdrignac G, Dassonville J, et al. Does peripheral blood T-lymphocyte population distribution in sarcoidosis provide a prognostic clue? *Sarcoidosis.* 1991 Sep;8(2):129-33.
55. Wilschut J, McElhaney JE, Palache AM. *Rapid Reference Influenza.* Second ed. London: Mosby/Elsevier Science; 2006.
56. Deng Y, Jing Y, Campbell AE, Gravenstein S. Age-related impaired type 1 T cell responses to influenza: reduced activation ex vivo, decreased expansion in CTL culture in vitro, and blunted response to influenza vaccination in vivo in the elderly. *J Immunol.* 2004 Mar 15;172(6):3437-46.
57. Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop N, Brandenburg A, Sutter G, Beyer WE, Maher D, et al. A randomized, double blind study in young healthy adults comparing cell mediated and humoral immune responses induced by influenza ISCOM vaccines and conventional vaccines. *Vaccine.* 2000 Dec 8;19(9-10):1180-7.
58. Avery RK. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999 Aug;25(3):567-84, viii.
59. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Institut de Veille Sanitaire, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2009 20 avril 2009;20 avril 2009(no 16-17):148.

60. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus*. 2001;10(3):237-40.
61. Ioannou Y, Isenberg DA. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. *Lupus*. 1999;8(7):497-501.
62. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Dec;29(12):2555-7.
63. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):913-8.
64. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol*. 2002 Sep;21(5):369-72.
65. Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortals D, Hornick R, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*. 1979 Jul 6;242(1):53-6.
66. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1978 Jun;88(6):729-34.
67. Tudela P, Marti S, Bonal J. Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron*. 1992;62(2):236.
68. Ayvazian LF, Badger TL. Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. *N Engl J Med*. 1948 Oct 14;239(16):565-70.
69. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med*. 1981 Jun 25;304(26):1557-61.
70. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, Holman RC, Bregman DJ. Guillain-Barre syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. *Ann Neurol*. 1981;9 Suppl:31-8.
71. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978 Jun;88(6):790-2.
72. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol*. 2000 Jul;27(7):1681-5.
73. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1203-6.
74. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):191-4.
75. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):272-9.
76. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):531-3.
77. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):713-6.

78. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1402-3.
79. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):937-41.
80. Vingerhoets J, Vanham G, Kestens L, Penne G, Leroux-Roels G, Gigase P. Deficient T-cell responses in non-responders to hepatitis B vaccination: absence of TH1 cytokine production. *Immunol Lett.* 1994 Feb;39(2):163-8.
81. Chedid MG, Deulofeut H, Yunis DE, Lara-Marquez ML, Salazar M, Deulofeut R, et al. Defect in Th1-like cells of nonresponders to hepatitis B vaccine. *Hum Immunol.* 1997 Nov;58(1):42-51.
82. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008 May 1;46(9):1459-65.
83. Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007 Nov;7(11):880-7.

19 ANNEXES

19.1 DECLARATION D'HELSINKI

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE (AMM) Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les 29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Octobre 1975 ; 35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Octobre 1983 ; 41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989 ; 48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996 ; 52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Octobre 2000 ; 53e l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (ajout d'une note de clarification concernant le paragraphe 29) ; 55^e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon 2004 (ajout d'une note de clarification concernant le paragraphe 30) et 59^e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, Corée, Octobre 2008

A. INTRODUCTION

1. L'association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous autres paragraphes pertinents.

2. Cette Déclaration s'adresse principalement aux médecins. L'AMM invite cependant les autres participants à la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

3. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.

4. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes : « la santé de mon patients prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Ethique Médicale déclare qu'un « médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne ».
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en définitive, doit comprendre des études impliquant des êtres humains. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux populations qui y sont sous représentées.
6. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts.
7. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions courantes doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
8. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.
9. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits. Certaines populations faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. Celle-ci incluent les personnes qui, d'elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement et celles qui peuvent être vulnérables à la coercition ou à des influences indues.
10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins devraient tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicable dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

19.2 CRITERE DE CLASSIFICATION DU PHENOTYPE CLINIQUE DE LA SARCOIDOSE

Le diagnostic de sarcoïdose repose sur les trois critères suivants :

- expression clinique compatible ou évocatrice : clinique, radiologique, biologique, immunologique et cytologique (LBA)
- présence de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse
- exclusion de toute autre cause de granulomatose secondaire à une infection (tuberculose, histoplasmoses, etc...), un agent environnemental (béryllium, aérocontaminants organiques, etc...), à un médicament ou d'affections granulomateuses primitives (hémopathies lymphoïdes, maladie de Wegener, etc...).

Prasse et al ont récemment développé une classification clinique basée sur le mode d'entrée dans la sarcoïdose (début aigu ou non).

La standardisation du traitement est assurée conformément aux recommandations de l'ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) (23). La classification de Prasse et al (22) est résumée ci-dessous.

- 1 Absence de début aigu, pas de nécessité de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs**
- 2 Absence de début aigu, une période de traitement de moins d'un an**
- 3 Début aigu, nécessité de plusieurs périodes de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs, ou traitement prolongé de plus d'un an**
- 4 Début subaigu, pas de nécessité de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseur**
- 5 Début subaigu, une période de traitement égale à un an**
- 6 Début subaigu, nécessité de plusieurs périodes de traitement par glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs, ou traitement prolongé de plus d'un an**

Classification de la maladie pour le patient : |_____|

19.3 QUESTIONNAIRE MEDICAL EVALUANT LES PARAMETRES CLINIQUES SPECIFIQUES DE LA SARCOIDOSE

Cocher la/les case(s) correspondante(s) lorsque le paramètre est existant.

- Existence de signes généraux (fièvre > ou = à 38°C, asthénie, perte de poids et/ou sueurs nocturnes) ;	
- Existence d'une atteinte médiastino/pulmonaire (toux, dyspnée, douleurs thoraciques, lymphome hilair et/ou atteinte du parenchyme pulmonaire) ;	
- Existence d'une atteinte lymphatique extra-thoracique (adénopathies périphériques, abdominopelviennes, et/ou splénomégalie) ;	
- Existence d'une atteinte hépatique ;	
- Existence d'une atteinte cardiaque (douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque, troubles de conduction et/ou troubles du rythme) ;	
- Existence d'une atteinte ORL (sinusite, écoulement nasal, épistaxis, sensation d'obstruction nasale, croûtes nasales, anosmie et/ou infiltration documentée du nez et des sinus) ;	
- Existence d'une atteinte stomatologique (parotidite sous-maxillite et/ou atteinte des glandes salivaires accessoires) ;	
- Existence d'une atteinte ophtalmologique (uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure, rétinite, neuropathie optique) ;	
- Existence d'une atteinte neurologique centrale ou périphérique (atteinte méningée, céphalées, troubles cognitifs, troubles psychiques, hypertension intra-crânienne, comitialité, atteinte des paires crâniennes, neuropathie périphérique) ;	
- Existence d'une atteinte endocrinienne (diabète insipide central, atteinte hypothalamo-hypophysaire) ;	
- Existence d'une atteinte rénale (néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse, néphrocalcinose) ;	
- Existence d'une atteinte ostéoarticulaire et/ou musculaire (arthralgies, arthrites, myalgies et/ou atteintes osseuses érosives) ;	
- Existence d'une atteinte cutanée (érythème noueux, sarcoïdes et/ou lupus pernio) ;	
- Existence d'une atteinte urogénitale ;	
- Existence d'une hypercalcémie	
- Existence d'autres atteintes attribuables à la sarcoïdose ;	
- Preuve histologique de sarcoïdose (nature du prélèvement, résultats)	

Nombre d'organes touchés : | _____ |

19.4 CLASSIFICATION DES STADES RADIOLOGIQUES DE LA SARCOIDOSE

On distingue quatre types ou stades radiologiques:

type 0 : absence d'anomalies radiographiques ;

type 1 : lymphome hilair bilatéral sans anomalies parenchymateuses associées ;

type 2 : lymphome hilair bilatéral avec des infiltrats interstitiels parenchymateux. L'atteinte pulmonaire consiste le plus souvent en une atteinte micronodulaire diffuse ou réticulom micronodulaire diffuse prédominant dans la moitié supérieure des champs pulmonaires. Plus rarement, on observe des images multiples d'allure pseudotumorale avec bronchogramme aérique et plus exceptionnellement des opacités en « verre dépoli » diffus. Occasionnellement, les images peuvent prédominer dans les bases ou demeurer localisées ;

type 3 : infiltrats interstitiels parenchymateux (mêmes aspects que pour le type 2), mais sans adénopathie hilair ;

type 4 : fibrose pulmonaire avancée. Infiltration pulmonaire diffuse isolée avec rétraction diffuse souvent prédominante dans les deux lobes supérieurs et distorsion trachéobronchique témoignant d'une fibrose cicatricielle. Des lésions emphysémateuses des sommets sont souvent associées.

Type ou stade retenu pour le patient :

19.5 ECHELLE DE NCI DE GRADATION DES EVENEMENTS POUR REMPLISSAGE DE L'eCRF

NCI CTC Toxicity scale Version 2.0

COMMON TOXICITY CRITERIA (NCI CTC)

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever < 38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever ≥ 38°C (≥100.4°F), asymptomatic bronchospasm	and/or symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy-related edema/angioedema	anaphylaxis
Note: Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressive drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other toxicity (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long-term administration of high-dose immunosuppressive therapy required
Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis.					
Serum sickness	none	-	-	present	-
Urticaria is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category if it occurs as an isolated symptom. If it occurs with other manifestations of allergic or hypersensitivity reaction, grade as Allergic reaction/hypersensitivity above.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation
Allergy/Immunology-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
AUDITORY/HEARING					
Conductive hearing loss is graded as Middle ear/hearing in the AUDITORY/HEARING category.					
Earache is graded in the PAIN category.					
External auditory canal	normal	external otitis with erythema or dry desquamation	external otitis with moist desquamation	external otitis with discharge, mastoiditis	necrosis of the canal soft tissue or bone
Note: Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under Radiation dermatitis in the DERMATOLOGY/SKIN category.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Inner ear/hearing	normal	hearing loss on audiometry only	tinnitus or hearing loss, not requiring hearing aid or treatment	tinnitus or hearing loss, correctable with hearing aid or treatment	severe unilateral or bilateral hearing loss (deafness), not correctable
Middle ear/hearing	normal	serous otitis without subjective decrease in hearing	serous otitis or infection requiring medical intervention; subjective decrease in hearing; rupture of tympanic membrane with discharge	otitis with discharge, mastoiditis or conductive hearing loss	necrosis of the canal soft tissue or bone
Auditory/Hearing-Other (Specify, _____)	normal	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or 25% reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or >25 - ≤ 50% reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or >50 - ≤ 75% reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
Normal ranges:					
children (≤ 18 years)	90% cellularity average				
younger adults (19-59)	60-70% cellularity average				
older adults (≥ 60 years)	50% cellularity average				
Note: Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease.					
CD4 count	WNL	< LLN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobin	normal	decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic processes	WNL	10 - <25% decrease from pretreatment	25 - <50% decrease from pretreatment	50 - <75% decrease from pretreatment	≥75% decrease from pretreatment
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis, other)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (DAT, Coombs') schistocytes]	evidence of red cell destruction and ≥ 2gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hgb.					
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - 3.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 3000/mm ³	≥2.0 - < 3.0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - < 3000/mm ³	≥1.0 - < 2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - < 2000/mm ³	< 1.0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³
For BMT studies:	WNL	≥2.0 - <3.0 X 10 ⁹ /L ≥2000 - <3000/mm ³	≥1.0 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <2000/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³
Note: The following criteria using age, race and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
		≥75 - <100%LLN	≥50 - <75%LLN	≥25 - 50%LLN	<25%LLN
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 1000/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
Note: The following criteria using age, race, and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
		≥75-<100%LLN	≥50-<75%LLN	≥25-<50%LLN	<25%LLN

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9 /L$ $\geq 1500 - < 2000/mm^3$	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 1500/mm^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	$< 0.5 \times 10^9 /L$ $< 500/mm^3$
For BMT:	WNL	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 1500/mm^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	$\geq 0.1 - < 0.5 \times 10^9 /L$ $\geq 100 - < 500/mm^3$	$< 0.1 \times 10^9 /L$ $< 100/mm^3$
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process	WNL	10 - <25% decrease from baseline	25 - <50% decrease from baseline	50 - <75% decrease from baseline	$\geq 75%$ decrease from baseline
Platelets	WNL	$< LLN - < 75.0 \times 10^9 /L$ $< LLN - 75000/mm^3$	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9 /L$ $\geq 50000 - < 75000/mm^3$	$\geq 10.0 - < 50.0 \times 10^9 /L$ $\geq 10000 - < 50000/mm^3$	$< 10.0 \times 10^9 /L$ $< 10000/mm^3$
For BMT:	WNL	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9 /L$ $\geq 50000 - < 75000/mm^3$	$\geq 20.0 - < 50.0 \times 10^9 /L$ $\geq 20000 - < 50000/mm^3$	$\geq 10.0 - < 20.0 \times 10^9 /L$ $\geq 10000 - < 20000/mm^3$	$< 10.0 \times 10^9 /L$ $< 10000/mm^3$
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process	WNL	10 - <25% decrease from baseline	25 - <50% decrease from baseline	50 - <75% decrease from baseline	$\geq 75%$ decrease from baseline
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
For BMT:	none	1 platelet transfusion in 24 hours	2 platelet transfusions in 24 hours	≥ 3 platelet transfusions in 24 hours	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
Also consider Platelets.					
Transfusion: pRBCs	none	-	-	Yes	-
For BMT:	none	≤ 2 u pRBC ($\leq 15cc/kg$) in 24 hours elective or planned	3 u pRBC ($>15 \leq 30cc/kg$) in 24 hours elective or planned	≥ 4 u pRBC ($>30cc/kg$) in 24 hours	hemorrhage or hemolysis associated with life-threatening anemia; medical intervention required to improve hemoglobin
Also consider Hemoglobin.					
Blood/Bone Marrow-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					

Toxicity	Grade					
	0	1	2	3	4	
Conduction abnormality/ Atrioventricular heart block	none	asymptomatic, not requiring treatment (e.g., Mobitz type I second-degree AV block, Wenckebach)	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment (e.g., Mobitz type II second-degree AV block, third-degree AV block)	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Palpitations	none	present	-	-	-	
Note: Grade palpitations <u>only</u> in the absence of a documented arrhythmia.						
Prolonged QTc interval (QTc > 0.48 seconds)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Sinus bradycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Sinus tachycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-	
Supraventricular arrhythmias (SVT/atrial fibrillation/ flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.						
Vasovagal episode	none	-	present without loss of consciousness	present with loss of consciousness	-	
Ventricular arrhythmia (PVCs/bigeminy/trigeminy/ventricular tachycardia)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
Cardiovascular/ Arrhythmia-Other (Specify, _____)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, and requiring treatment of underlying cause	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	
CARDIOVASCULAR (GENERAL)						
Acute vascular leak syndrome	absent	-	symptomatic, but not requiring fluid support	respiratory compromise or requiring fluids	life-threatening; requiring pressor support and/or ventilatory support	
Cardiac- ischemia/infarction	none	non-specific T-wave flattening or changes	asymptomatic, ST- and T-wave changes suggesting ischemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction	

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Cardiac left ventricular function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of $\geq 10\%$ but $< 20\%$ of baseline value; shortening fraction $\geq 24\%$ but $< 30\%$	asymptomatic but resting ejection fraction below LLN for laboratory or decline of resting ejection fraction $\geq 20\%$ of baseline value; $< 24\%$ shortening fraction	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation
CNS cerebrovascular ischemia is graded in the NEUROLOGY category.					
Cardiac troponin I (cTnI)	normal	-	-	levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	normal	$\geq 0.03 - < 0.05$ ng/ml	$\geq 0.05 - < 0.1$ ng/ml	$\geq 0.1 - < 0.2$ ng/ml	≥ 0.2 ng/ml
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or requiring drug discontinuation	anasarca (severe generalized edema)
Hypertension	none	asymptomatic, transient increase by >20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	recurrent or persistent or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis
<i>*Note: For pediatric patients, use age and sex appropriate normal values > 95th percentile ULN.</i>					
Hypotension	none	changes, but not requiring therapy (including transient orthostatic hypotension)	requiring brief fluid replacement or other therapy but not hospitalization; no physiologic consequences	requiring therapy and sustained medical attention, but resolves without persisting physiologic consequences	shock (associated with acidemia and impairing vital organ function due to tissue hypoperfusion)
Also consider Syncope (fainting).					
Note: Angina or MI is graded as Cardiac- ischemia/infarction in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category. <i>For pediatric patients, systolic BP 65 mmHg or less in infants up to 1 year old and 70 mmHg or less in children older than 1 year of age, use two successive or three measurements in 24 hours.</i>					
Myocarditis	none	-	-	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF
Operative injury of vein/artery	none	primary suture repair for injury, but not requiring transfusion	primary suture repair for injury, requiring transfusion	vascular occlusion requiring surgery or bypass for injury	myocardial infarction; resection of organ (e.g., bowel, limb)
Pericardial effusion/pericarditis	none	asymptomatic effusion, not requiring treatment	pericarditis (rub, ECG changes, and/or chest pain)	physiologic consequences resulting from symptoms	tamponade (drainage or pericardial window required)
Peripheral arterial ischemia	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., amputation)
Phlebitis (superficial)	none	-	present	-	-
Note: Injection site reaction is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category. Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Thrombosis/embolism	none	-	deep vein thrombosis, not requiring anticoagulant	deep vein thrombosis, requiring anticoagulant therapy	embolic event including pulmonary embolism
Vein/artery operative injury is graded as Operative injury of vein/artery in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					

Grade						
Toxicity	0	1	2	3	4	
Visceral arterial ischemia (non-myocardial)	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., resection of ileum)	
Cardiovascular/ General-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling	
COAGULATION						
Note: See the HEMORRHAGE category for grading the severity of bleeding events.						
DIC (disseminated intravascular coagulation) Also grade Platelets. Note: Must have increased fibrin split products or D-dimer in order to grade as DIC.	absent	-	-	laboratory findings present with <u>no</u> bleeding	laboratory findings <u>and</u> bleeding	
Fibrinogen	WNL	≥0.75 - <1.0 x LLN	≥0.5 - <0.75 x LLN	≥0.25 - <0.5 x LLN	<0.25 x LLN	
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies. For leukemia studies:	WNL	<20% decrease from pretreatment value or LLN	≥20 - <40% decrease from pretreatment value or LLN	≥40 - <70% decrease from pretreatment value or LLN	<50 mg%	
Partial thromboplastin time (PTT)	WNL	> ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	>2 x ULN	-	
Phelbitis is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.						
Prothrombin time (PT)	WNL	> ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	>2 x ULN	-	
Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.						
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS)	absent	-	-	laboratory findings present without clinical consequences	laboratory findings and clinical consequences, (e.g., CNS hemorrhage/bleeding or thrombosis/embolism or renal failure) requiring therapeutic intervention	
For BMT:	-	evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	evidence of RBC destruction with elevated creatinine (≤3 x ULN)	evidence of RBC destruction with creatinine (>3 x ULN) not requiring dialysis	evidence of RBC destruction with renal failure requiring dialysis and/or encephalopathy	
Also consider Hemoglobin (Hgb), Platelets, Creatinine. Note: Must have microangiopathic changes on blood smear (e.g., schistocytes, helmet cells, red cell fragments).						
Coagulation-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling	
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS						
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	none	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky <u>or</u> Lansky) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by ≥2 ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky <u>or</u> Lansky) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling	
Note: See Appendix III for performance status scales.						

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC < 1.0 x 10 ⁹ /L) Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: The temperature measurements listed above are oral or tympanic.	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	> 40.0°C (>104.0°F) for < 24hrs	> 40.0°C (>104.0°F) for > 24hrs
Hot flashes/flushes are graded in the ENDOCRINE category.					
Rigors, chills	none	mild, requiring symptomatic treatment (e.g., blanket) or non-narcotic medication	severe and/or prolonged, requiring narcotic medication	not responsive to narcotic medication	-
Sweating (diaphoresis)	normal	mild and occasional	frequent or drenching	-	-
Weight gain Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion.	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	≥ 20%	-
Weight gain - veno-occlusive disease (VOD) Note: The following criteria is to be used ONLY for weight gain associated with Veno-Occlusive Disease.	<2%	≥2 - <5%	≥5 - <10%	≥10% or as ascities	≥10% or fluid retention resulting in pulmonary failure
Weight loss Also consider Vomiting, Dehydration, Diarrhea.	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	≥20%	-
Constitutional Symptoms- Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
DERMATOLOGY/SKIN					
Alopecia	normal	mild hair loss	pronounced hair loss	-	-
Bruising (in absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia) Note: Bruising <u>resulting from grade 3 or 4 thrombocytopenia</u> is graded as Petechiae/purpura <u>and</u> Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia in the HEMORRHAGE category, <u>not</u> in the DERMATOLOGY/SKIN category.	none	localized or in dependent area	generalized	-	-
Dermatitis, focal (associated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplant)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include spontaneous bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Dry skin	normal	controlled with emollients	not controlled with emollients	-	-
Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	absent	-	scattered, but not generalized eruption	severe or requiring IV fluids (e.g., generalized rash or painful stomatitis)	life-threatening (e.g., exfoliative or ulcerating dermatitis or requiring enteral or parenteral nutritional support)
Flushing	absent	present	-	-	-
Hand-foot skin reaction	none	skin changes or dermatitis without pain (e.g., erythema, peeling)	skin changes with pain, not interfering with function	skin changes with pain, interfering with function	-
Injection site reaction	none	pain or itching or erythema	pain or swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration or necrosis that is severe or prolonged, or requiring surgery	-

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Nail changes	normal	discoloration or ridging (koilonychia) or pitting	partial or complete loss of nail(s) or pain in nailbeds	-	-
Petechiae is graded in the HEMORRHAGE category.					
Photosensitivity	none	painless erythema	painful erythema	erythema with desquamation	-
Pigmentation changes (e.g., vitiligo)	none	localized pigmentation changes	generalized pigmentation changes	-	-
Pruritus	none	mild or localized, relieved spontaneously or by local measures	intense or widespread, relieved spontaneously or by systemic measures	intense or widespread and poorly controlled despite treatment	-
Purpura is graded in the HEMORRHAGE category.					
Radiation dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥ 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Note: Pain associated with radiation dermatitis is graded separately in the PAIN category as Pain due to radiation.					
Radiation recall reaction (reaction following chemotherapy in the absence of additional radiation therapy that occurs in a previous radiation port)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥ 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Rash/desquamation	none	macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering $<50\%$ of body surface or localized desquamation or other lesions covering $<50\%$ of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption or desquamation covering $\geq 50\%$ of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis
For BMT:	none	macular or papular eruption or erythema covering $<25\%$ of body surface area without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering $\geq 25 - <50\%$ of body surface or localized desquamation or other lesions covering $\geq 25 - <50\%$ of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or symptomatic macular, papular or vesicular eruption, with bullous formation, or desquamation covering $\geq 50\%$ of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis or bullous formation
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity.					
Note: Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) is graded separately as Erythema multiforme.					
Urticaria (hives, welts, wheals)	none	requiring no medication	requiring PO or topical treatment or IV medication or steroids for <24 hours	requiring IV medication or steroids for ≥ 24 hours	-
Wound- infectious	none	cellulitis	superficial infection	infection requiring IV antibiotics	necrotizing fasciitis
Wound- non-infectious	none	incisional separation	incisional hernia	fascial disruption without evisceration	fascial disruption with evisceration
Dermatology/Skin-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
ENDOCRINE					

Grade						
Toxicity	0	1	2	3	4	
Cushingoid appearance (e.g., moon face with or without buffalo hump, centripetal obesity, cutaneous striae) Also consider Hyperglycemia, Hypokalemia.	absent	-	present	-	-	
Feminization of male	absent	-	-	present	-	
Gynecomastia	none	mild	pronounced or painful	pronounced or painful and requiring surgery	-	
Hot flashes/flushes	none	mild or no more than 1 per day	moderate and greater than 1 per day	-	-	
Hypothyroidism	absent	asymptomatic, TSH elevated, no therapy given	symptomatic or thyroid replacement treatment given	patient hospitalized for manifestations of hypothyroidism	-	myxedema coma
Masculinization of female	absent	-	-	present	-	
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	absent	-	-	present	-	
Endocrine-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	-	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL						
Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.						
Anorexia	none	loss of appetite	oral intake significantly decreased	requiring IV fluids	-	requiring feeding tube or parenteral nutrition
Ascites (non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring therapeutic paracentesis	-	life-threatening physiologic consequences
Colitis	none	-	abdominal pain with mucus and/or blood in stool	abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs, and radiographic or biopsy documentation	-	perforation or requiring surgery or toxic megacolon
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Melena/GI bleeding, Rectal bleeding/hematochezia, Hypotension.						
Constipation	none	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	-	obstruction or toxic megacolon
Dehydration	none	dry mucous membranes and/or diminished skin turgor	requiring IV fluid replacement (brief)	requiring IV fluid replacement (sustained)	-	physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Hypotension, Diarrhea, Vomiting, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).						
Diarrhea	none	increase of < 4 stools/day	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of ≥7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	-	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Patients without colostomy:		over pre-treatment				
Patients with a colostomy:	none	mild increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment	moderate increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, but not interfering with normal activity	severe increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, interfering with normal activity	-	physiologic consequences, requiring intensive care; or hemodynamic collapse
For BMT	none	>500 - ≤1000ml of diarrhea/day	>1000 - ≤1500ml of diarrhea/day	>1500ml of diarrhea/day	-	severe abdominal pain with or without ileus
For Pediatric BMT:		>5 - ≤10 ml/kg of diarrhea/day	>10 - ≤15 ml/kg of diarrhea/day	>15 ml/kg of diarrhea/day	-	

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Pain, Dehydration, Hypotension.					
Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Dyspepsia/heartburn	none	mild	moderate	severe	-
Dysphagia, esophagitis, odynophagia (painful swallowing)	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring IV hydration	complete obstruction (cannot swallow saliva) requiring enteral or parenteral nutritional support, or perforation
Note: If toxicity is radiation-related, grade <u>either</u> under Dysphagia- esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia- pharyngeal related to radiation.					
Dysphagia- <u>esophageal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly liquid, pureed or soft diet	dysphagia requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- esophageal.					
Dysphagia - <u>pharyngeal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- pharyngeal.					
Fistula- esophageal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- intestinal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- pharyngeal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- rectal/anal	none	-	-	present	requiring surgery
Flatulence	none	mild	moderate	-	-
Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Gastritis	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	life-threatening bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Hematemesis is graded in the HEMORRHAGE category.					
Hematochezia is graded in the HEMORRHAGE category as Rectal bleeding/hematochezia.					
Ileus (or neuroconstipation)	none	-	intermittent, not requiring intervention	requiring non-surgical intervention	requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis					
Note: Mucositis <u>not due to radiation</u> is graded in the GASTROINTESTINAL category for specific sites: Colitis, Esophagitis, Gastritis, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), and Typhlitis; or the RENAL/GENITOURINARY category for Vaginitis. Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Mucositis due to radiation	none	erythema of the mucosa	patchy pseudomembranous reaction (patches generally ≤ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally > 1.5 cm in diameter)	necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Also consider Pain due to radiation.					
Note: Grade radiation mucositis of the larynx here.					
Dysphagia related to radiation is also graded as <u>either</u> Dysphagia- esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia- pharyngeal related to radiation, depending on the site of treatment.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
Pancreatitis	none	-	-	abdominal pain with pancreatic enzyme elevation	complicated by shock (acute circulatory failure)
Also consider Hypotension.					
Note: Asymptomatic amylase and Amylase are graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Pharyngitis is graded in the GASTROINTESTINAL category as Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					
Proctitis	none	increased stool frequency, occasional blood-streaked stools, or rectal discomfort (including hemorrhoids), not requiring medication	increased stool frequency, bleeding, mucus discharge, or rectal discomfort requiring medication; anal fissure	increased stool frequency/diarrhea, requiring parenteral support; rectal bleeding, requiring transfusion; or persistent mucus discharge, necessitating pads	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, and Pain due to radiation.					
Note: Fistula is graded separately as Fistula- rectal/anal.					
Proctitis occurring more than 90 days after the start of radiation therapy is graded in the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme. (See Appendix IV)					
Salivary gland changes	none	slightly thickened saliva/may have slightly altered taste (e.g., metallic); additional fluids may be required	thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	acute salivary gland necrosis
Sense of smell	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation
For BMT:	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema or ulcers but can swallow	painful erythema, edema, or ulcers preventing swallowing or requiring hydration or parenteral (or enteral) nutritional support	severe ulceration requiring prophylactic intubation or resulting in documented aspiration pneumonia
Note: Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.					
Taste disturbance (dysgeusia)	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Typhlitis (inflammation of the cecum)	none	-	-	abdominal pain, diarrhea, fever, or radiographic documentation	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hypotension, Febrile/neutropenia.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	≥6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Dehydration.					
Weight gain is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
Weight loss is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
Gastrointestinal-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
HEMORRHAGE					
<p>Note: Transfusion in this section refers to pRBC infusion.</p> <p>For <u>any</u> bleeding with grade 3 or 4 platelets (< 50,000), <u>always</u> grade Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also consider platelets, transfusion- pRBCs, and transfusion-platelets in addition to the grade that incorporates the site or type of bleeding.</p> <p>If the site or type of hemorrhage/bleeding is listed, also use the grading that incorporates the site of bleeding: CNS hemorrhage/bleeding, Hematuria, Hematemesis, Hemoptysis, Hemorrhage/bleeding with surgery, Melena/lower GI bleeding, Petechiae/purpura (Hemorrhage/bleeding into skin), Rectal bleeding/hematochezia, Vaginal bleeding.</p> <p>If the platelet count is ≥50,000 and the site or type of bleeding is listed, grade the specific site. If the site or type is <u>not</u> listed and the platelet count is ≥50,000, grade Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia and specify the site or type in the OTHER category.</p>					
Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion		requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs.					
Note: This toxicity must be graded for any bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also grade the site or type of hemorrhage/bleeding. If the site is not listed, grade as Other in the HEMORRHAGE category.					
Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion		requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs.					
Note: Bleeding in the absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded here only if the specific site or type of bleeding is not listed elsewhere in the HEMORRHAGE category. Also grade as Other in the HEMORRHAGE category.					
CNS hemorrhage/bleeding	none	-	-	bleeding noted on CT or other scan with no clinical consequences	hemorrhagic stroke or hemorrhagic vascular event (CVA) with neurologic signs and symptoms
Epistaxis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematemesis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding)	none	microscopic only	intermittent gross bleeding, no clots	persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation, or transfusion	open surgery or necrosis or deep bladder ulceration
Hemoptysis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage/bleeding associated with surgery	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Note: Expected blood loss at the time of surgery is not graded as a toxicity.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Melena/GI bleeding	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa)	none	rare petechiae of skin	petechiae or purpura in dependent areas of skin	generalized petechiae or purpura of skin or petechiae of any mucosal site	-
Rectal bleeding/hematochezia	none	mild without transfusion or medication	persistent, requiring medication (e.g., steroid suppositories) and/or break from radiation treatment	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Vaginal bleeding	none	spotting, requiring < 2 pads per day	requiring ≥ 2 pads per day, but not requiring transfusion	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage-Other (Specify site, _____)	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
HEPATIC					
Alkaline phosphatase	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirubin	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
Bilirubin- graft versus host disease (GVHD)					
Note: The following criteria are used only for bilirubin associated with graft versus host disease.					
	normal	≥2 - <3 mg/100 ml	≥3 - <6 mg/100 ml	≥6 - <15 mg/100 ml	≥15 mg/100 ml
GGT (γ - Glutamyl transpeptidase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic enlargement	absent	-	-	present	-
Note: Grade Hepatic enlargement only for changes related to VOD or other treatment related toxicity.					
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN - 3 g/dl	≥2 - <3 g/dl	<2 g/dl	-
Liver dysfunction/failure (clinical)	normal	-	-	asterixis	encephalopathy or coma
Note: Documented viral hepatitis is graded in the INFECTION category.					
Portal vein flow	normal	-	decreased portal vein flow	reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA					
Catheter-related infection	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)

Grade							
Toxicity	0	1	2	3	4		
Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection) (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L, fever ≥38.5°C) Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here.	none	-	-	Present		Life-threatening sepsis (e.g., septic shock)	
Infection (documented clinically or microbiologically) with grade 3 or 4 neutropenia (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L) Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here. In the absence of documented infection with grade 3 or 4 neutropenia, grade as Febrile neutropenia.	none	-	-	present		life-threatening sepsis (e.g., septic shock)	
Infection with unknown ANC Note: This toxicity criterion is used in the rare case when ANC is unknown.	none	-	-	present		life-threatening sepsis (e.g., septic shock)	
Infection without neutropenia	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment, or hospitalization		life-threatening sepsis (e.g., septic shock)	
Infection/Febrile Neutropenia- Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe		life-threatening or disabling	
Wound-infectious is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.							
LYMPHATICS							
Lymphatics	normal	mild lymphedema	moderate lymphedema requiring lymphocyst	severe lymphedema limiting lymphocyst surgery		life-threatening or disabling	
Lymphatics-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe		life-threatening or disabling	
METABOLIC/LABORATORY							
Acidosis (metabolic or respiratory)	normal	pH < normal, but ≥7.3	-	pH < 7.3		pH < 7.3 with life-threatening physiologic consequences	
Alkalosis (metabolic or respiratory)	normal	pH > normal, but ≤7.5	-	pH > 7.5		pH > 7.5 with life-threatening physiologic consequences	
Amylase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN		>5.0 x ULN	
Bicarbonate	WNL	< LLN - 16 mEq/dl	11 - 15 mEq/dl	8 - 10 mEq/dl		< 8 mEq/dl	
CPK (creatine phosphokinase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5 x ULN	> 5 - 10 x ULN		> 10 x ULN	
Hypercalcemia	WNL	> ULN - 11.5 mg/dl > ULN - 2.9 mmol/L	>11.5 - 12.5 mg/dl > 2.9 - 3.1 mmol/L	>12.5 - 13.5 mg/dl > 3.1 - 3.4 mmol/L		> 13.5 mg/dl > 3.4 mmol/L	
Hypercholesterolemia	WNL	> ULN - 300 mg/dl > ULN - 7.75 mmol/L	> 300 - 400 mg/dl > 7.75 - 10.34 mmol/L	> 400 - 500 mg/dl >10.34 - 12.92 mmol/L		> 500 mg/dl > 12.92 mmol/L	
Hyperglycemia	WNL	> ULN - 160 mg/dl > ULN - 8.9 mmol/L	> 160 - 250 mg/dl > 8.9 - 13.9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dl > 13.9 - 27.8 mmol/L		> 500 mg/dl > 27.8 mmol/L or ketoacidosis	
Hyperkalemia	WNL	> ULN - 5.5 mmol/L	> 5.5 - 6.0 mmol/L	> 6.0 - 7.0 mmol/L		> 7.0 mmol/L	

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Hypermagnesemia	WNL	> ULN - 3.0 mg/dl > ULN - 1.23 mmol/L	-	> 3.0 - 8.0 mg/dl > 1.23 - 3.30 mmol/L	> 8.0 mg/dl > 3.30 mmol/L
Hypernatremia	WNL	> ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L	>160 mmol/L
Hypertriglyceridemia	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hyperuricemia	WNL	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L without physiologic consequences	-	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L with physiologic consequences	> 10 mg/dl > 0.59 mmol/L
Also consider Tumor lysis syndrome, Renal failure, Creatinine, Potassium.					
Hypocalcemia	WNL	<LLN - 8.0 mg/dl <LLN - 2.0 mmol/L	7.0 - < 8.0 mg/dl 1.75 - < 2.0 mmol/L	6.0 - < 7.0 mg/dl 1.5 - < 1.75 mmol/L	<6.0 mg/dl < 1.5 mmol/L
Hypoglycemia	WNL	<LLN - 55 mg/dl <LLN - 3.0 mmol/L	40 - < 55 mg/dl 2.2 - < 3.0 mmol/L	30 - < 40 mg/dl 1.7 - < 2.2 mmol/L	< 30 mg/dl < 1.7 mmol/L
Hypokalemia	WNL	<LLN - 3.0 mmol/L	-	2.5 - <3.0 mmol/L	<2.5 mmol/L
Hypomagnesemia	WNL	<LLN - 1.2 mg/dl <LLN - 0.5 mmol/L	0.9 - < 1.2 mg/dl 0.4 - < 0.5 mmol/L	0.7 - < 0.9 mg/dl 0.3 - < 0.4 mmol/L	< 0.7 mg/dl < 0.3 mmol/L
Hyponatremia	WNL	<LLN - 130 mmol/L	-	120 - <130 mmol/L	<120 mmol/L
Hypophosphatemia	WNL	<LLN - 2.5 mg/dl <LLN - 0.8 mmol/L	≥2.0 - <2.5 mg/dl ≥0.6 - <0.8 mmol/L	≥1.0 - <2.0 mg/dl ≥0.3 - <0.6 mmol/L	< 1.0 mg/dl <0.3 mmol/L
Hypothyroidism is graded in the ENDOCRINE category.					
Lipase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Metabolic/Laboratory-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
MUSCULOSKELETAL					
Arthralgia is graded in the PAIN category.					
Arthritis	none	mild pain with inflammation, erythema or joint swelling but not interfering with function	moderate pain with inflammation, erythema, or joint swelling interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain with inflammation, erythema, or joint swelling and interfering with activities of daily living	disabling
Muscle weakness (not due to neuropathy)	normal	asymptomatic with weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Myalgia is graded in the PAIN category.					
Myositis (inflammation/damage of muscle)	none	mild pain, not interfering with function	pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	pain interfering with function and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Also consider CPK. Note: Myositis implies muscle damage (i.e., elevated CPK).					
Osteonecrosis (avascular necrosis)	none	asymptomatic and detected by imaging only	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	symptomatic; or disabling
Musculoskeletal-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
NEUROLOGY					
Aphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Arachnoiditis/meningismus/ radiculitis	absent	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain interfering with activities of daily living	unable to function or perform activities of daily living; bedridden; paraplegia

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Also consider Headache, Vomiting, Fever.					
Ataxia (incoordination)	normal	asymptomatic but abnormal on physical exam, and not interfering with function	mild symptoms interfering with function, but not interfering with activities of daily living	moderate symptoms interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
CNS cerebrovascular ischemia	none	-	-	transient ischemic event or attack (TIA)	permanent event (e.g., cerebral vascular accident)
CNS hemorrhage/bleeding is graded in the HEMORRHAGE category.					
<i>Cognitive disturbance/ learning problems</i>	<i>none</i>	<i>cognitive disability; not interfering with work/school performance; preservation of intelligence</i>	<i>cognitive disability; interfering with work/school performance; decline of 1 SD (Standard Deviation) or loss of developmental milestones</i>	<i>cognitive disability; resulting in significant impairment of work/school performance; cognitive decline > 2 SD</i>	<i>inability to work/frank mental retardation</i>
Confusion	normal	confusion or disorientation or attention deficit of brief duration; resolves spontaneously with no sequelae	confusion or disorientation or attention deficit interfering with function, but not interfering with activities of daily living	confusion or delirium interfering with activities of daily living	harmful to others or self; requiring hospitalization
Cranial neuropathy is graded in the NEUROLOGY category as Neuropathy-cranial.					
Delusions	normal	-	-	present	toxic psychosis
Depressed level of consciousness	normal	somnolence or sedation not interfering with function	somnolence or sedation interfering with function, but not interfering with activities of daily living	obtundation or stupor; difficult to arouse; interfering with activities of daily living	coma
Note: Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Dizziness/lightheadedness	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Dysphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Extrapyramidal/ involuntary movement/ restlessness	none	mild involuntary movements not interfering with function	moderate involuntary movements interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe involuntary movements or torticollis interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Hallucinations	normal	-	-	present	toxic psychosis
Headache is graded in the PAIN category.					
Insomnia	normal	occasional difficulty sleeping not interfering with function	difficulty sleeping interfering with function, but not interfering with activities of daily living	frequent difficulty sleeping, interfering with activities of daily living	-
Note: This toxicity is graded when insomnia is related to treatment. If pain or other symptoms interfere with sleep do NOT grade as insomnia.					
Irritability (children <3 years of age)	normal	mild; easily consolable	moderate; requiring increased attention	severe; inconsolable	-
Leukoencephalopathy associated radiological findings	none	mild increase in SAS (subarachnoid space) and/or mild ventriculomegaly; and/or small (+/- multiple) focal T2 hyperintensities, involving periventricular white matter or < 1/3 of susceptible areas of cerebrum	moderate increase in SAS; and/or moderate ventriculomegaly; and/or focal T2 hyperintensities extending into centrum ovale; or involving 1/3 to 2/3 of susceptible areas of cerebrum	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; near total white matter T2 hyperintensities or diffuse low attenuation (CT); focal white matter necrosis (cystic)	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; diffuse low attenuation with calcification (CT); diffuse white matter necrosis (MRI)

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Memory loss	normal	memory loss not interfering with function	memory loss interfering with function, but not interfering with activities of daily living	memory loss interfering with activities of daily living	amnesia
Mood alteration- anxiety agitation	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration- depression	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration- euphoria	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	danger to self
Neuropathic pain is graded in the PAIN category.					
Neuropathy- cranial	absent	-	present, not interfering with activities of daily living	present, interfering with activities of daily living	life-threatening, disabling
Neuropathy- motor	normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not interfering with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy-sensory	normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function
Nystagmus Also consider Vision-double vision.	absent	present	-	-	-
Personality/behavioral	normal	change, but not disruptive to patient or family	disruptive to patient or family	disruptive to patient and family; requiring mental health intervention	harmful to others or self; requiring hospitalization
Pyramidal tract dysfunction (e.g., ↑ tone, hyperreflexia, positive Babinski, ↓ fine motor coordination)	normal	asymptomatic with abnormality on physical examination	symptomatic or interfering with function but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling; paralysis
Seizure(s)	none	-	seizure(s) self-limited and consciousness is preserved	seizure(s) in which consciousness is altered	seizures of any type which are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus, intractable epilepsy)
Speech impairment (e.g., dysphasia or aphasia)	normal	-	awareness of receptive or expressive dysphasia, not impairing ability to communicate	receptive or expressive dysphasia, impairing ability to communicate	inability to communicate
Syncope (fainting) Also consider CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA), Vasovagal episode, CNS cerebrovascular ischemia.	absent	-	-	present	-
Tremor	none	mild and brief or intermittent but not interfering with function	moderate tremor interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe tremor interfering with activities of daily living	-

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Vertigo	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Neurology-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
OCULAR/VISUAL					
Cataract	none	asymptomatic	symptomatic, partial visual loss	symptomatic, visual loss requiring treatment or interfering with function	-
Conjunctivitis	none	abnormal ophthalmologic changes, but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Dry eye	normal	mild, not requiring treatment	moderate or requiring artificial tears	-	-
Glaucoma	none	increase in intraocular pressure but no visual loss	increase in intraocular pressure with retinal changes	visual impairment	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Keratitis (corneal inflammation/ corneal ulceration)	none	abnormal ophthalmologic changes but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Tearing (watery eyes)	none	mild: not interfering with function	moderate: interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	-
Vision- blurred vision	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- double vision (diplopia)	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- flashing lights/floaters	normal	mild, not interfering with function	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- night blindness (nyctalopia)	normal	abnormal electro-retinography but asymptomatic	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- photophobia	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Ocular/Visual-Other (Specify, _____)	normal	mild	moderate	severe	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
PAIN					

Toxicity	Grade							
	0	1	2	3	4			
Abdominal pain or cramping	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Arthralgia (joint pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Arthritis (joint pain with clinical signs of inflammation) is graded in the MUSCULOSKELETAL category.								
Bone pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Dysmenorrhea	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Dyspareunia	none	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with sexual activity	severe pain preventing sexual activity	-			
Dysuria is graded in the RENAL/GENITOURINARY category.								
Earache (otalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Headache	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Hepatic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Myalgia (muscle pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Neuropathic pain (e.g., jaw pain, neurologic pain, phantom limb pain, post-infectious neuralgia, or painful neuropathies)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Pain due to radiation	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			
Pelvic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling			

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Pleuritic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Rectal or perirectal pain (proctalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor pain (onset or exacerbation of tumor pain due to treatment)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor flair is graded in the SYNDROME category.					
Pain-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	disabling
PULMONARY					
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	absent	-	-	-	present
Apnea	none	-	-	present	requiring intubation
Carbon monoxide diffusion capacity (DL _{CO})	≥ 90% of pretreatment or normal value	≥75 - <90% of pretreatment or normal value	≥50 - <75% of pretreatment or normal value	≥25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Cough	absent	mild, relieved by non-prescription medication	requiring narcotic antitussive	severe cough or coughing spasms, poorly controlled or unresponsive to treatment	-
Dyspnea (shortness of breath)	normal	-	dyspnea on exertion	dyspnea at normal level of activity	dyspnea at rest or requiring ventilator support
FEV ₁	≥ 90% of pretreatment or normal value	≥75 - <90% of pretreatment or normal value	≥50 - <75% of pretreatment or normal value	≥25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Hiccoughs (hiccups, singultus)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	severe, prolonged, and refractory to treatment	-
Hypoxia	normal	-	decreased O ₂ saturation with exercise	decreased O ₂ saturation at rest, requiring supplemental oxygen	decreased O ₂ saturation, requiring pressure support (CPAP) or assisted ventilation
Pleural effusion (non-malignant)	none	asymptomatic and not requiring treatment	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring O ₂ or therapeutic thoracentesis	life-threatening (e.g., requiring intubation)
Pleuritic pain is graded in the PAIN category.					
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	none	radiographic changes but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	radiographic changes and requiring steroids or diuretics	radiographic changes and requiring oxygen	radiographic changes and requiring assisted ventilation
Pneumothorax	none	no intervention required	chest tube required	sclerosis or surgery required	life-threatening
Pulmonary embolism is graded as Thrombosis/embolism in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Pulmonary fibrosis	none	radiographic changes, but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	requiring steroids or diuretics	requiring oxygen	requiring assisted ventilation
Note: Radiation-related pulmonary fibrosis is graded in the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme- Lung. (See Appendix IV)					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Voice changes/stridor/larynx (e.g., hoarseness, loss of voice, laryngitis)	normal	mild or intermittent hoarseness	persistent hoarseness, but able to vocalize; may have mild to moderate edema	whispered speech, not able to vocalize; may have marked edema	marked dyspnea/stridor requiring tracheostomy or intubation
Note: Cough from radiation is graded as cough in the PULMONARY category. Radiation-related hemoptysis from larynx/pharynx is graded as Grade 4 Mucositis due to radiation in the GASTROINTESTINAL category. Radiation-related hemoptysis from the thoracic cavity is graded as Grade 4 Hemoptysis in the HEMORRHAGE category.					
Pulmonary-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
RENAL/GENITOURINARY					
Bladder spasms	absent	mild symptoms, not requiring intervention	symptoms requiring antispasmodic	severe symptoms requiring narcotic	-
Creatinine	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN
Note: Adjust to age-appropriate levels for pediatric patients.					
Dysuria (painful urination)	none	mild symptoms requiring no intervention	symptoms relieved with therapy	symptoms not relieved despite therapy	-
Fistula or GU fistula (e.g., vaginal, vesicovaginal)	none	-	-	requiring intervention	requiring surgery
Hemoglobinuria	-	present	-	-	-
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding) is graded in the HEMORRHAGE category.					
Incontinence	none	with coughing, sneezing, etc.	spontaneous, some control	no control (in the absence of fistula)	-
Operative injury to bladder and/or ureter	none	-	injury of bladder with primary repair	sepsis, fistula, or obstruction requiring secondary surgery; loss of one kidney; injury requiring anastomosis or re-implantation	septic obstruction of both kidneys or vesicovaginal fistula requiring diversion
Proteinuria	normal or < 0.15 g/24 hours	1+ or 0.15 - 1.0 g/24 hours	2+ to 3+ or 1.0 - 3.5 g/24 hours	4+ or > 3.5 g/24 hours	nephrotic syndrome
Note: If there is an inconsistency between absolute value and uristix reading, use the absolute value for grading.					
Renal failure	none	-	-	requiring dialysis, but reversible	requiring dialysis and irreversible
Ureteral obstruction	none	unilateral, not requiring surgery	-	bilateral, not requiring surgery	stent, nephrostomy tube, or surgery
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis)	none	asymptomatic, not requiring treatment	mild, reversible and manageable with oral replacement	reversible but requiring IV replacement	irreversible, requiring continued replacement
Also consider Acidosis, Bicarbonate, Hypocalcemia, Hypophosphatemia.					
Urinary frequency/urgency	normal	increase in frequency or nocturia up to 2 x normal	increase > 2 x normal but < hourly	hourly or more with urgency, or requiring catheter	-
Urinary retention	normal	hesitancy or dribbling, but no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period	hesitancy requiring medication or in/out catheterization (<4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate postoperative period but for < 6 weeks	requiring frequent in/out catheterization (≥ 4 x per week) or urological intervention (e.g., TURP, suprapubic tube, urethrotomy)	bladder rupture

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Urine color change (not related to other dietary or physiologic cause e.g., bilirubin, concentrated urine, hematuria)	normal	asymptomatic, change in urine color	-	-	-
Vaginal bleeding is graded in the HEMORRHAGE category.					
Vaginitis (not due to infection)	none	mild, not requiring treatment	moderate, relieved with treatment	severe, not relieved with treatment, or ulceration not requiring surgery	ulceration requiring surgery
Renal/Genitourinary-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
SECONDARY MALIGNANCY					
Secondary Malignancy-Other (Specify type, _____) excludes metastatic tumors	none	-	-	-	present
SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION					
Dyspareunia is graded in the PAIN category.					
Dysmenorrhea is graded in the PAIN category.					
Erectile impotence	normal	mild (erections impaired but satisfactory)	moderate (erections impaired, unsatisfactory for intercourse)	no erections	-
Female sterility	normal	-	-	sterile	-
Feminization of male is graded in the ENDOCRINE category.					
Irregular menses (change from baseline)	normal	occasionally irregular or lengthened interval, but continuing menstrual cycles	very irregular, but continuing menstrual cycles	persistent amenorrhea	-
Libido	normal	decrease in interest	severe loss of interest	-	-
Male infertility	-	-	Oligospermia (low sperm count)	Azoospermia (no sperm)	-
Masculinization of female is graded in the ENDOCRINE category.					
Vaginal dryness	normal	mild	requiring treatment and/or interfering with sexual function, dyspareunia	-	-
Sexual/Reproductive Function-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	disabling
SYNDROMES (not included in previous categories)					
Acute vascular leak syndrome is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) is graded in the PULMONARY category.					
Autoimmune reactions are graded in the ALLERGY/IMMUNOLOGY category.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) is graded in the COAGULATION category.					
Fanconi's syndrome is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Renal tubular acidosis is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme) is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) is graded in the ENDOCRINE category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS) is graded in the COAGULATION category.					
Tumor flare	none	mild pain not interfering with function	moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain; pain or analgesics interfering with function and interfering with activities of daily living	Disabling
Also consider Hypercalcemia.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Note: Tumor flare is characterized by a constellation of symptoms and signs in direct relation to initiation of therapy (e.g., anti-estrogens/androgens or additional hormones). The symptoms/signs include tumor pain, inflammation of visible tumor, hypercalcemia, diffuse bone pain, and other electrolyte disturbances.					
Tumor lysis syndrome	absent	-	-	present	-
Also consider Hyperkalemia, Creatinine.					
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis) is graded under the RENAL/GENITOURINARY category.					
Syndromes-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

19.6 DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE
GRAVE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU
A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN MEDICAMENT OU
PRODUIT ASSIMILE**

ASSISTANCE  HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS



Partie réservée au promoteur, ne pas remplir

____-____-DRCD-____-____

Ce formulaire doit être retourné dûment complété (2 pages) recto-verso au DRCD par fax : 01 44 84 17 01 à l'intention de Damien Vanhoye.

date de notification :

____ ____ ____
jj mm aaaa

Titre de l'essai clinique : «Détermination de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination antigrippale saisonnière au cours de la sarcoidose»

Code de la Recherche : P110115

Déclaration initiale Suivi d'EIG déclaré

N° EudraCT :

Nom et adresse du centre : _____

Centre n° : _____

Investigateur (qualité, nom et prénom): _____

Identification du patient :

Nom : _____ Prénom : _____

n° inclusion participant: _____

Date de naissance : _____

Age : _____ ans

Poids : _____ kg

Taille : _____ cm

Événement indésirable grave :

Décès

mise en jeu du pronostic vital

Nécessite ou prolonge l'hospitalisation

Du _____ au _____

Séquelles durables

Anomalie congénitale

Autres critères médicalement significatifs (préciser)

Date de la vaccination à V1 (J0) : _____

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...) : _____

Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Intensité : Légère Modérée Sévère

Date de survenue :

____ ____ ____
jj mm aaaa

et heure de survenue :

____ ____
hh min

Délai de survenue après la dernière prise : _____

Médicament(s) expérimental (aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :

nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	voie	dose/24h	date début	En cours	date fin	Indication	Causalité * (1, 2, 3 ou 4)

				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			

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

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

nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	voie	dose/24h	date début	En cours	date fin	Indication	Causalité * (1, 2, 3 ou 4)
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			

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

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

Date de disparition :

 |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
 jj mm aaaa

et heure de disparition : |_|_| |_|_|
 hh min

Autres étiologies envisagées, non oui Si oui, préciser :

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

Traitements de la Recherche Biomédicale :

Levée de l'insu : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Résultat de la levée d'insu : _____

Réadministration du (des) médicament(s) : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

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

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

Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

au(x) médicaments de la recherche : le(s)quel(s) _____

aux procédures de la recherche biomédicale

au(x) médicaments concomittant(s) : le(s)quel(s) _____

à la progression de la maladie

à une maladie intercurrente autre, préciser : _____

Date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Tampon du service

Nom de l'investigateur:

Nom et fonction du notificateur :

Téléphone :

Signature :

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

<i>Numéro d'identification de l'événement : n°</i>	
date de réception par le promoteur :	_ _ _ _ _ _ _ _
date de ce rapport :	_ _ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> suivi n°
Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :	
<input type="checkbox"/> au(x) médicament(s) de la recherche, le(s)quel(s) : _____	<input type="checkbox"/> à la progression de la maladie
<input type="checkbox"/> aux procédures de la recherche biomédicale	<input type="checkbox"/> à une maladie intercurrente
<input type="checkbox"/> à une médication concomitante, laquelle : _____	
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	
Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :	
<input type="checkbox"/> l'événement indésirable est attendu	<input type="checkbox"/> l'événement indésirable est inattendu
Commentaires du promoteur :	

Nom et qualité du représentant du promoteur :	
Signature :	

19.7 Grille de classification des événements indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament ou un produit assimilé

Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament (Art. R. 1123-54 du Code de la Santé publique)		ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS	
SARCOVAC		Codes projet : P110115 – EudraCT 2012-001936-71	Risque de la Recherche : C
		CSI / DSMB : Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>	
« Détermination de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière au cours de la sarcoïdose-SARCOVAC »			
A NE PAS NOTIFIER AU PROMOTEUR Evénements recensés dans le protocole comme ne devant pas être notifiés mais qui pourront être recueillis dans le cahier d'observation (CRF)		A NOTIFIER SANS DELAI AU PROMOTEUR Envoi du formulaire de notification d'EIG par fax au 01 44 84 17 99 et à recueillir dans le CRF	
Evénements pouvant être graves mais non liés au médicament, ni aux actes et procédures ajoutés par la recherche.	Effets Indésirables (EI) Non Graves ATTENDUS Connus pour être liés à la vaccination utilisée dans le cadre de la recherche.	Effets Indésirables Graves (EIG) ATTENDUS Rappel : seuls les EIG directement liés à la vaccination, aux actes et procédures ajoutés spécifiquement par cette recherche sont à notifier au promoteur.	Effets Indésirables Graves (EIG) INATTENDUS (SUSARs)
<u>Description</u> Tout ce qui est en rapport avec l'évolution naturelle et habituelle de la Sarcoïdose hospitalisation programmée aggravation de la maladie, (grade ≤ 2) tel que : - Atteinte pulmonaire Lymphome hilair bilatéral avec ou sans infiltrats interstitiels ou anomalies parenchymateuses associées, fibrose pulmonaire avancée - Atteinte lymphatique Adénopathies profondes, atteinte cutanée, érythème noueux, syndrome de Löfgren, lésions papulonodulaires, lupus pemio - Atteinte ophtalmologique Uvéite, parotidite et/ou paralysie faciale, cécité, atteintes rétinienne ou neuro-optiques - Atteinte des articulations, des muscles et des os Arthralgies, érythème noueux, myalgies - Atteinte cardiaque Douleurs thoraciques et de tableaux d'insuffisance cardiaque, atteinte du foie et de la rate, ictère, hépatomégalie, splénomégalie - Atteinte neurologique centrale et périphérique - Atteinte méningée Diabète insipide central, atteinte hypothalamo-hypophysaire, céphalées, troubles cognitifs, troubles psychiques (dépression, confusion, troubles de l'humeur), hypertension intra-crânienne, comitialité - Hypercalcémie - Atteinte rénale Néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse, néphrocalcinose - Atteinte ORL	<u>EI Non Grave < 2, survenus 7 jours après la vaccination</u> <u>Description</u> EI liés à la vaccination ● Réactions locales au site d'injection : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration. Elles durent de 1 à 2 jours et sont de faibles intensités. ● Réactions générales : fièvres, malaise, frissons, fatigue. Elles durent 1 à 2 jours et sont de faibles intensités. ● Réactions dites systémiques : fièvre, malaise, myalgie, céphalées. Ces réactions surviennent dans 1 à 10% des cas, généralement 6 à 12 heures après vaccination et persistent de 1 à 2 jours.	<u>EI Grave > 3, survenus 7 jours après la vaccination</u> <u>Description</u> Liés à la vaccination ● Troubles du système immunitaire : Rare : réactions d'hypersensibilité telles que réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes comprenant le choc, oedème de Quincke, bronchospasme, dyspnée, oedème facial, réaction cutanée généralisée, thrombocytopenie, lymphadénopathie transitoires, névralgie et paresthésie. ● Troubles du système nerveux : Rare : convulsions, y compris convulsions fébriles. Poussée de la maladie Notifier les effets indésirables connus s'ils présentent un critère de gravité ou sont inhabituels dans leur sévérité (grade 3 et 4) Manifestations de signes cliniques graves, entrant dans la définition d'un EIG* (cf les 6 points de gravité ci contre.)	Notifier tous les événements présentant l'un des critères de gravité noté ci-dessous, à l'exception de ceux recensés dans le protocole comme ne devant pas être notifiés* : 1- Décès 2- Mise en jeu du pronostic vital 3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation 4- Séquelles durables 5- Anomalie ou malformation congénitale 6- Evénement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser) ATTENTION : toute découverte d'une GROSSESSE au cours d'une recherche biomédicale doit être immédiatement déclarée au promoteur et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement. Sachant que la vaccination antigrippale est recommandée au cours de la grossesse

<p>Inflammation granulomateuse du nez et des sinus, tableaux de sinusite, écoulement nasal, épistaxis, sensation d'obstruction nasale, anosmie</p> <p>- Atteinte stomatologique</p> <p>Atteinte des glandes salivaires (parotidite, sous-maxillite), atteinte granulomateuse des glandes salivaires</p> <p>Tout effet indésirable grave susceptible d'être lié aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche *</p> <p>Tout autre événement médical en dehors de la pathologie.</p> <p>* à déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend l'hôpital</p>			
---	--	--	--