

**Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2010**  
**Appel d'Offre National**

Evaluation de l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après  
2 ans dans les glomérulonéphrites lupiques prolifératives

**Etude WIN-Lupus**  
**(Weaning of Immunosuppression in Nephritis of Lupus)**

Etude prospective randomisée ouverte multicentrique

**Promoteur pressenti**  
**DRCI**

Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille  
Provence-Alpes-Côte d'Azur / Marseille

**Investigateur principal**

Dr. Noémie JOURDE-CHICHE  
Néphrologie, CHU Conception, APHM

**Investigateurs associés**

Pr. Eric DAUGAS – Hôpital Bichat, APHP  
Dr. Alexandre KARRAS – HEGP, APHP  
Pr. Jacques POURRAT – Hôpital Rangueil, Toulouse  
Pr. Bruno MOULIN – Hôpital Civil, Strasbourg  
Pr. Zahir AMOURA – Hôpital Pitié, APHP  
Pr. Pascal AUQUIER – APHM

## Sommaire

<b>RESUME DU PROJET</b> .....	<b>4</b>
<b>I. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>7</b>
<b>II. HYPOTHESE TESTEE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>9</b>
2.1. HYPOTHESE PRINCIPALE TESTEE.....	9
2.2. OBJECTIF PRINCIPAL.....	9
2.3. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	9
<b>III. METHODOLOGIE</b> .....	<b>11</b>
3.1. CHOIX DU PLAN EXPERIMENTAL ET JUSTIFICATION.....	11
3.2. EQUIPES IMPLIQUEES.....	11
3.3. LES DEUX STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	12
3.3.1. <i>Organisation générale des deux stratégies thérapeutiques</i> .....	12
3.3.2. <i>Traitements associés</i> .....	12
3.4. CRITERES DE SELECTION DES PERSONNES.....	14
3.4.1. <i>Critères d'inclusion</i> .....	14
3.4.2. <i>Critères de non inclusion</i> .....	14
3.4.3. <i>Critères de sortie d'étude</i> .....	14
3.4.4. <i>Critères d'arrêt d'étude</i> .....	14
3.5. CRITERES DE JUGEMENT.....	15
3.5.1. <i>Critère de jugement principal</i> .....	15
3.5.2. <i>Critères de jugement secondaires</i> .....	16
3.6. DEROULEMENT.....	19
3.6.1. <i>Mode de recrutement</i> .....	19
3.6.2. <i>Visite d'inclusion</i> .....	19
3.6.3. <i>Visites de suivi</i> .....	20
3.6.4. <i>Procédure pour la réalisation des examens biologiques</i> .....	21
3.6.5. <i>Procédure en cas de suspicion de rechute</i> .....	21
3.6.6. <i>Procédure pour la récupération des auto-questionnaires</i> .....	22
3.7. RECUEIL DES DONNEES.....	22
3.7.1. <i>Visite d'inclusion</i> .....	22
3.7.2. <i>Visites de suivi</i> .....	23
3.7.3. <i>Tableau récapitulatif</i> .....	24
3.8. RANDOMISATION ET LISTE DES INCLUSIONS.....	24
3.9. NOMBRE PREVU DE PERSONNES ET JUSTIFICATION.....	25
<b>IV. GESTION DES DONNEES ET STATISTIQUES</b> .....	<b>26</b>
4.1. SAISIE DES DONNEES ET CONTROLE QUALITE.....	26
4.2. RESPONSABLE DE L'ANALYSE DES DONNEES.....	26
4.3. STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES.....	26
4.3.1. <i>Etapas préalables</i> .....	26
4.3.2. <i>Analyse des données</i> .....	27
<b>V. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES</b> .....	<b>30</b>
5.1. DEFINITIONS.....	30
5.2. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	30

<b>VI. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES.....</b>	<b>31</b>
6.1 ASPECTS LEGAUX.....	31
6.2. CONFIDENTIALITE .....	31
6.3. MODIFICATIONS ET AMENDEMENTS AU PROTOCOLE .....	32
6.4. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS.....	32
<b>VII. RESULTATS ATTENDUS .....</b>	<b>33</b>
<b>VIII. CALENDRIER.....</b>	<b>33</b>
<b>IX. RAPPORT ET PUBLICATIONS.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>39</b>
ANNEXE 1. LISTE DES EQUIPES IMPLIQUEES DANS L'ETUDE .....	40
ANNEXE 2. CRITERES EUROPEENS DE REPONSE RENALE COMPLETE ET PARTIELLE DANS LES GLOMERULONEPHRITES LUPIQUES .....	44
ANNEXE 3. PROTOCOLE D'ARRET DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR POUR LES PATIENTS DU GROUPE II.....	45
ANNEXE 4. SCHEMA DE L'ETUDE .....	46

## Résumé du projet

Justificatif : La durée optimale du traitement d'entretien des glomérulonéphrites lupiques prolifératives n'est pas connue. Après un traitement immunosuppresseur d'attaque reposant sur le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil et la corticothérapie à forte dose, ce traitement immunosuppresseur d'entretien repose sur l'association de mycophénolate mofétil ou d'azathioprine et de corticoïdes à plus faibles doses. Il vise à éviter les rechutes rénales. Après 2 ans, la poursuite de ce traitement d'entretien n'a pas prouvé son intérêt, et expose les patients lupiques à des complications, en particulier infectieuses, hématologiques, métaboliques et néoplasiques.

Nous souhaitons évaluer l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 ans, chez des patients stables et en rémission après une glomérulonéphrite lupique proliférative, recevant et poursuivant un traitement de fond par hydroxychloroquine, éventuellement associée à une corticothérapie à faible dose.

Objectif principal de l'étude : Démontrer que l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 ans n'est pas inférieur à la poursuite de ce traitement en termes d'efficacité 2 ans après, dans le cadre d'une glomérulonéphrite lupique proliférative. Le critère de jugement principal est le taux de patients libres de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative à 2 ans de l'inclusion.

Objectifs secondaires de l'étude : Les objectifs secondaires de cette étude sont de comparer les 2 stratégies thérapeutiques en termes de survie sans rechute (taux actuariel de rechute), de survie globale à 2 ans, de taux cumulé de 'rechute et/ou décès', de taux d'évènements indésirables à 2 ans (complications infectieuses, métaboliques, cardio-vasculaires, osseuses, hématologiques, néoplasiques, ophtalmologiques, aménorrhée), d'évolution de la fonction rénale à 2 ans, d'activité extra-rénale de la maladie lupique à 2 ans, de consommation de corticoïdes, d'impact sur la qualité de vie et d'impact médico-économique (coûts moyens des deux stratégies thérapeutiques sur 2 ans chez les patients libres de rechute, coût par complication évitée).

Type de l'étude : Etude de non infériorité randomisée ouverte multicentrique comparant 2 types de stratégies thérapeutiques après 2 ans de traitement d'entretien :

- Groupe I : poursuite du traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil ( $\geq$  1 g/jour) ou azathioprine ( $\geq$  50 mg/jour), associé à un traitement de fond par

hydroxychloroquine, et éventuellement à une corticothérapie à faible dose ( $\leq 15$  mg/jour).

- Groupe II : arrêt du traitement immunosuppresseur, poursuite du traitement de fond par hydroxychloroquine, et éventuellement d'une corticothérapie à faible dose ( $\leq 15$  mg/jour).

Nombre de patients à inclure : 100 patients dans chaque groupe.

#### Critères d'inclusion

- Patient(e) âgé d'au moins 18 ans, femme ou homme.
- Patient(e) ayant un lupus selon les critères de l'ACR,
- Patient(e) ayant présenté une première poussée ou une récurrence de glomérulonéphrite lupique proliférative (classe III ou IV A +/- C +/- classe V) prouvée par biopsie rénale,
- Patient(e) ayant reçu pour cette poussée un traitement d'attaque par stéroïdes à fortes doses et cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil,
- Patient(e) en cours de traitement d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil depuis au moins 2 ans, et depuis au maximum 3 ans,
- Patient(e) en réponse rénale complète ou partielle (critères du consensus européen) depuis  $\geq 12$  mois et recevant un traitement par IEC et/ou sartan en cas de protéinurie persistante,
- Patient(e) sous Plaquenil depuis  $\geq 6$  mois,
- Patient(e) ayant accepté de participer à l'étude et ayant signé un consentement éclairé.

#### Critères de non inclusion

- Patient(e) présentant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG estimé par MDRD  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>),
- Patient(e) enceinte, allaitante,
- Patient(e) ayant présenté une poussée extra-rénale ayant nécessité une augmentation des corticoïdes à  $> 20$  mg/jour pendant au moins 7 jours il y a moins de 6 mois,
- Patient(e) présentant une contre-indication à l'hydroxychloroquine.

Durée de l'étude : 3 ans, la période de recrutement envisagée étant de 1 an, le temps de suivi des patients étant de 2 ans.

#### Résultats attendus et conséquences

L'étude pourrait montrer que l'arrêt du traitement immunosuppresseur après 2 ans, en poursuivant un traitement de fond par hydroxychloroquine, n'expose pas les patients à un risque accru de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative à 2 ans, et évite les complications liées à la poursuite du traitement immunosuppresseur, tout en réduisant les coûts et en maintenant le niveau de qualité de vie.

## **I. Justification de la recherche**

La prévalence de l'atteinte rénale au cours du lupus est estimée à 40% selon plusieurs séries épidémiologiques (1, 2). Son pronostic et la nécessité d'un traitement spécifique dépendent du type d'atteinte histologique rénale : les glomérulonéphrites lupiques prolifératives avec signes d'activité histologique (les classes III et IV A ou A/C +/- classe V de la classification de l'ISN/RPS 2003 (3)) nécessitent un traitement spécifique. Elles concernent plus de la moitié des patients ayant une atteinte rénale (4) et mettent en jeu le pronostic vital : jusqu'à la fin des années soixante, la probabilité de survie des patients avec une telle atteinte rénale n'était que de 25% à 5 ans (5). Aujourd'hui, si cette statistique est heureusement transformée avec une survie à 10 ans estimée jusqu'à 84% en Europe, l'atteinte rénale reste un facteur qui influence le pronostic vital, ce qui souligne l'importance de son diagnostic et de son traitement (6).

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic des glomérulonéphrites prolifératives avec activité sont identifiés. Certains sont constitutifs et non modifiables (âge au diagnostic, sexe, origine ethnique), d'autres doivent être corrigés : le retard diagnostique, l'absence de rémission, et la survenue de rechutes. Ces deux derniers sont la cible des traitements. L'importance de l'induction d'une rémission, particulièrement à 6 mois, est démontrée par plusieurs études dont celle de Korbet et celle relative à l'essai « EuroLupus Nephritis Trial » (7, 8). Une fois la rémission obtenue par un traitement dit d'induction ou d'attaque, associant stéroïdes à forte dose et immunosuppresseurs (usuellement cyclophosphamide ou mycophénolate mofetil) (9), la prévention des rechutes est essentielle puisqu'elles sont fréquentes (plus de 40% des patients) et puisqu'elles contribuent à la morbi-mortalité dont la progression vers l'insuffisance rénale et l'exposition répétée aux traitements d'induction et leurs complications (10). La prévention des rechutes est assurée par un traitement dit d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofetil en plus du traitement de fond par stéroïdes à faible dose et hydroxychloroquine (9). Cette stratégie thérapeutique permet de contrôler près de 80% des cas de glomérulonéphrites prolifératives avec activité (8). La limite actuelle des connaissances pour cette majorité de patients concerne la nécessité de maintenir ou non le traitement immunosuppresseur d'entretien après deux ans. La crainte des rechutes après l'arrêt du traitement d'entretien amène à son maintien au long cours (certains patients reçoivent un traitement par mycophénolate mofetil ou azathioprine depuis près de 10 ans),

ce qui expose les patients aux complications des traitements immunosuppresseurs, infections et cancers étant au premier rang. Or, le maintien d'un seul traitement de fond par hydroxychloroquine et faibles doses de stéroïdes pourrait suffire à maintenir la rémission du lupus systémique y compris ses atteintes rénales en réduisant le risque médicamenteux (11, 12).

Par ailleurs, il a été documenté que le lupus, particulièrement en présence d'une atteinte rénale, était à l'origine de coûts de prise en charge élevés, augmentant régulièrement au cours du temps ainsi que de coûts indirects liés aux pertes de production sur le marché du travail, souvent plus importants que pour d'autres pathologies chroniques (13-15). Pour les patients avec atteinte rénale, sur les 24 premiers mois, les traitements d'entretien (mycophénolate mofétil ou azathioprine) présentent des coûts moyens entre 300 et 4000 US\$ selon le type de traitement pour les coûts d'administration uniquement, et entre 3000 et 5000 US\$ en prenant en compte les coûts de prise en charge des complications infectieuses (16). La réduction du traitement d'entretien au seul traitement de fond par hydroxychloroquine et faibles doses de stéroïdes pourrait avoir des conséquences économiques en termes de réduction des coûts de traitement ainsi que des coûts de prise en charge des complications tout en maintenant le niveau de qualité de vie des patients (17, 18).

Il n'existe pas d'étude qui permette à ce jour de déterminer s'il faut poursuivre le traitement d'entretien au-delà de 2 ans chez les patients atteints d'une glomérulonéphrite lupique proliférative. Pour tenter de répondre à cette question, nous souhaitons mener un essai contrôlé comparant deux stratégies thérapeutiques : le maintien ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après au moins 2 ans (et au maximum 3 ans) chez des patients en rémission d'un glomérulonéphrite lupique classe III ou IV A+/-C +/- classe V recevant par ailleurs un traitement de fond par hydroxychloroquine avec ou sans stéroïdes à faible dose.



## **II. Hypothèse testée et objectifs de la recherche**

### **2.1. Hypothèse principale testée**

Cet essai a pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien des glomérulonéphrites lupiques prolifératives, 2 ans après sa mise en place, est non inférieur en terme de rechute à la poursuite de ce même traitement, chez les patients recevant par ailleurs un traitement de fond par hydroxychloroquine, avec ou sans corticothérapie à faible dose.

### **2.2. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 ans n'est pas inférieur à la poursuite de ce traitement en termes d'efficacité 2 ans après, dans le cadre d'une glomérulonéphrite lupique proliférative.

Le traitement de fond par hydroxychloroquine, avec ou sans corticothérapie à faible dose, est maintenu dans les deux stratégies thérapeutiques comparées.

### **2.3. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude sont de comparer les 2 stratégies thérapeutiques en termes de :

- Survie sans rechute rénale (taux actuel de rechute),
- Survie globale, taux de décès à 2 ans,
- Survie sans poussée lupique non rénale sévère
- Taux cumulé de 'rechute rénale et/ou décès', taux cumulé de 'rechute rénale et/ou poussée lupique non rénale sévère et/ou décès'
- Taux d'évènements indésirables à 2 ans (complications infectieuses, métaboliques, cardiovasculaires, osseuses, hématologiques, néoplasiques, ophtalmologiques, amenorrhée),
- Fonction rénale à 2 ans,
- Activité non rénale de la maladie lupique à 2 ans,

- Consommation de corticoïdes,
- Impact sur la qualité de vie des patients,
- Impact médico-économique : coûts moyens des deux stratégies thérapeutiques sur 2 ans chez les patients libres de rechute, coût par complication évitée.

Les critères de jugement secondaires sont détaillés dans le chapitre 3.5.2.

### **III. Méthodologie**

#### **3.1. Choix du plan expérimental et justification**

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, ouverte comparant 2 stratégies thérapeutiques (étude de non infériorité) :

- Groupe I (groupe standard) : poursuite du traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil ( $\geq 1$  g/jour) ou azathioprine ( $\geq 50$  mg/jour),
- Groupe II (groupe expérimental) : arrêt du traitement immunosuppresseur.

#### **Justification :**

La mise en place d'un essai de non infériorité se justifie au regard de la connaissance scientifique actuelle. Le taux de rechute sous traitement immunosuppresseur est à ce jour bien documenté (10, 19). L'hypothèse énoncée dans le cadre de cette étude est que le taux de rechute attendu dans le groupe II (expérimental) sera non inférieur à celui du groupe I (standard), alors que la tolérance devrait être meilleure.

Le schéma en simple ou double aveugle, bien qu'apportant un niveau de preuve supérieur, n'a pas été retenu dans le cadre de cette étude. La procédure d'aveugle sera conservée sur l'évaluation du critère de jugement principal, à savoir l'analyse de la biopsie rénale par l'anatomopathologiste, cette biopsie étant indiquée à partir de critères bien déterminés.

Nous considérons que la mesure du critère de jugement principal, à savoir la rechute rénale, définie à partir de la biopsie rénale, ne sera pas influencée par la connaissance ou non, par le sujet lui-même ou par le médecin investigateur, de l'attribution du groupe thérapeutique par la randomisation.

#### **3.2. Equipes impliquées**

Il s'agit d'une étude multicentrique et multidisciplinaire proposée par le Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal (GCLR, réseau national de néphrologues et néphropathologistes). Le comité scientifique de l'essai est constitué par les Prs Eric Daugas, Bruno Moulin et Jacques Pourrat, les Drs Noémie Jourde-Chiche et Alexandre Karras, membres du GCLR, et le Pr Auquier, méthodologiste de l'essai.

La coordination du projet sera assurée par le Dr Jourde-Chiche au nom du GCLR.

Le recrutement, l'inclusion et le suivi des patients seront réalisés par des équipes de Néphrologie, de Médecine Interne, de Rhumatologie et de Dermatologie.

L'encadrement logistique sera assuré par le Centre d'Investigation Clinique, APHM.

L'encadrement méthodologique, le traitement statistique et l'évaluation médico-économique seront assurés par l'Unité d'Aide Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique (DRC, APHM), et par le Service de Santé Publique et Information Médicale.

Les équipes impliquées sont listées dans l'annexe 1 (39 centres dans 16 régions, 24 villes).

### **3.3. Les deux stratégies thérapeutiques**

#### **3.3.1. Organisation générale des deux stratégies thérapeutiques**

- Groupe I (groupe maintien de l'immunosuppresseur) : le traitement immunosuppresseur est poursuivi.
  - 1- soit par mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) à la dose de 1000 à 2000 mg/jour (ou posologie plus faible selon le dosage de MMF par AUC adaptée au lupus (20))
  - 2- soit par azathioprine (IMUREL®) à la dose 50 à 150 mg/jour.

Il est convenu de ne pas modifier la molécule déjà prescrite avant l'inclusion, ni la posologie.

- Groupe II (groupe arrêt de l'immunosuppresseur) : l'arrêt du traitement immunosuppresseur est réalisé de façon progressive sur une période de 3 mois. Une ordonnance sera remise au sujet, contenant les modalités précises de l'arrêt du médicament. Ces modalités sont détaillées dans l'annexe 3.

#### **3.3.2. Traitements associés**

Dans chaque groupe, des traitements seront associés de façon systématique, d'autres seront associés selon des conditions particulières.

##### **3.3.2.1. Hydroxychloroquine**

Pour les sujets des deux groupes, le traitement par hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) est conservé, à une posologie journalière comprise entre 200 et 600 mg/jour, adaptée au dosage d'hydroxychloroquinémie. L'hydroxychloroquinémie cible sera déterminée au vu des résultats de l'étude PLUS actuellement en cours (ClinicalTrials.gov NCT00413361).

Une diminution de moitié de la dose d'hydroxychloroquine est réalisée en cas d'effet secondaire minime (toxicité rétinienne mineure, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement selon l'ophtalmologue). Une toxicité plus sévère implique l'arrêt de l'hydroxychloroquine et la sortie du patient de l'étude.

### **3.3.2.2. Corticothérapie orale à faible dose**

Pour certains sujets, une corticothérapie orale (prednisone, CORTANCYL® ou prednisolone SOLUPRED®) à faible dose ( $\leq 15$  mg/jour) pourra également être associée, laissée à l'appréciation du médecin investigateur. Celle-ci est modulée en fonction des signes extra-rénaux du lupus, et pourra être augmentée temporairement à l'appréciation du médecin investigateur.

Afin de ne pas s'écarter des habitudes de prescription utilisées par les différentes équipes impliquées dans l'étude, il a été convenu de laisser l'investigateur libre d'associer ou non une corticothérapie à faible dose, en fonction de ses propres pratiques. Etant entendu que cette prescription peut dépendre du groupe dans lequel le sujet a été attribué, il est prévu de recueillir de façon minutieuse cette prescription et cette consommation, d'une part pour répondre à un des objectifs secondaires portant sur la comparaison de cette consommation entre les deux groupes, et d'autre part d'en tenir compte au moment de l'analyse des résultats en utilisant ce paramètre comme variable d'ajustement.

A chaque visite seront notées les posologies, les augmentations à plus de 20 mg/jour pendant plus de 7 jours, en précisant la durée et le motif de chaque augmentation.

Une augmentation de la corticothérapie à plus de 0.5 mg/kg/j implique une sortie du patient de l'étude.

### **3.3.2.3. Autres traitements**

Les traitements non spécifiques du lupus (anti-hypertenseur, néphroprotecteur, calcium, vitamine D...) sont adaptés par le médecin investigateur consultant en fonction des besoins, et notés à chaque visite. On rappelle que les bloqueurs du système rénine angiotensine sont prescrits à posologie suffisante pour obtenir une protéinurie  $< 0.5$  g/24h, ou à défaut, à posologie maximale tolérée.

### **3.4. Critères de sélection des personnes**

Les sujets éligibles devront répondre aux critères listés ci-dessous.

#### **3.4.1. Critères d'inclusion**

- Patient(e) âgé(e) d'au moins 18 ans, femme ou homme,
- Patient(e) ayant un lupus selon les critères de l'ACR,
- Patient(e) ayant présenté une glomérulonéphrite lupique proliférative (classe III ou IV A +/- C, +/- classe V) – première poussée ou rechute - prouvée par biopsie rénale,
- Patient(e) ayant reçu pour cette poussée un traitement d'attaque par stéroïdes à fortes doses et cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil,
- Patient(e) en cours de traitement d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil depuis au moins 2 ans, et au maximum depuis 3 ans, avec au moment de l'inclusion, mycophénolate mofétil  $\geq$  1 gramme/jour ou azathioprine  $\geq$  50 mg/jour,
- Patient(e) en réponse rénale complète ou partielle (critères du consensus européen, annexe 2) depuis  $\geq$  12 mois,
- Patient(e) sous Plaquenil® depuis  $\geq$  6 mois avec une hydroxychloroquinémie  $\geq$  750  $\mu$ g/L,
- Patient(e) ayant accepté de participer à l'étude et ayant signé un consentement éclairé.

#### **3.4.2. Critères de non inclusion**

- Patient(e) présentant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG estimé par MDRD  $<$  30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>),
- Patiente enceinte, allaitante,
- Patient(e) ayant présenté une poussée extra-rénale ayant nécessité une augmentation des corticoïdes à  $>$  20 mg/jour pendant au moins 7 jours il y a moins de 6 mois,
- Patient(e) présentant une contre-indication à l'hydroxychloroquine,
- Patient(e) non affilié(e) à un régime de sécurité sociale,
- Patient(e) mineur(e).

#### **3.4.3. Critères de sortie d'étude**

- Sortie prématurée lié au souhait du patient,
- Survenue d'une grossesse en cours d'étude

- Sujet perdu de vue,
- Violation majeure du protocole
- Sortie prématurée à la demande de l'investigateur pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du patient, y compris le cas d'une maladie intercurrente

#### **3.4.4. Critères d'arrêt d'étude**

- Décès du sujet,
- Survenue d'une rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative
- Patient(e) nécessitant l'augmentation de la corticothérapie orale  $\geq 0.5$  mg/kg/jour, l'administration de bolus de stéroïdes intraveineux, ou d'un traitement immunosuppresseur d'attaque, en raison d'une poussée lupique non rénale sévère (neurolupus, myocardite, péricardite, vascularite lupique), ou pour toute autre raison (transplantation rénale par exemple)
- Maladie rénale chronique stade V (insuffisance rénale chronique terminale)
- Survenue d'un évènement indésirable grave, nécessitant soit l'arrêt du traitement immunosuppresseur pour un patient du groupe I (exemple : complication infectieuse sévère), soit l'arrêt de l'hydroxychloroquine quel que soit le groupe du patient (exemple : toxicité oculaire)

### **3.5. Critères de jugement**

#### **3.5.1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est le taux de patients libres de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative 2 ans après la randomisation. Cette rechute sera définie à partir de l'histologie rénale : glomérulonéphrite classe III ou IV A +/- C, +/- V selon la classification ISN/RPS 2003 (3).

La réalisation d'une biopsie rénale est indiquée en cas de « suspicion d'une rechute de glomérulonéphrite lupique ». Cette suspicion est définie par (21) :

- apparition d'une protéinurie  $> 0.5$  g/24h ou  $> 50$  mg/mmol de créatinine ou doublement d'une protéinurie préexistante,
- et/ou réapparition d'une hématurie microscopique,

- et/ou augmentation de 25% de la créatininémie, après élimination des causes fonctionnelles, obstructives et/ou toxiques.

### **3.5.2. Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires sont définis ci-dessous :

- Survie sans rechute rénale (taux actuel de rechute rénale) : le délai retenu correspond à la date de survenue de la rechute rénale par rapport à la date d'inclusion. La rechute est définie de façon identique au critère de jugement principal.

- Survie globale, taux de décès à 2 ans : le délai retenu correspond à la date de décès par rapport à la date d'inclusion, le motif du décès est colligé (en rapport avec la maladie lupique, en rapport avec le traitement immunosuppresseur, autre).

- Survie sans poussée lupique non rénale sévère : le délai retenu correspond à la date de survenue de la poussée lupique non rénale par rapport à la date d'inclusion. Une poussée lupique non rénale est considérée comme sévère, dans le cadre de cette étude, lorsqu'elle nécessite une majoration de la corticothérapie  $\geq 0.5$  mg/kg/jour et/ou l'introduction d'un traitement immunosuppresseur d'attaque.

- Survie sans 'rechute rénale et/ou décès' : taux cumulé de 'rechute rénale et/ou décès', le délai retenu correspond à la date de l'évènement par rapport à la date d'inclusion. Survie sans 'rechute rénale et/ou poussée lupique non rénale sévère et/ou décès' : taux cumulé de 'rechute rénale et/ou poussée lupique non rénale sévère et/ou décès', le délai retenu correspond à la date de l'évènement par rapport à la date d'inclusion.

- Evènements indésirables à 2 ans :

- complications infectieuses (infections bactériennes, virales, parasitaires, traitées ou non par anti-infectieux, ayant nécessité ou non une hospitalisation),
- complications métaboliques : découverte d'un diabète (défini par une glycémie à jeûn  $> 1.26$  g/L à 2 reprises, et/ou la nécessité d'un traitement anti-diabétique), découverte d'une dyslipidémie (définie par un LDL cholestérol  $> 1.6$  g/L et/ou des triglycérides  $> 2$  g/L), prise de poids  $\geq 10\%$ ,



- évènements cardio-vasculaires (accident ou angioplastie coronaire, accident vasculaire cérébral, ischémie de membre, trouble du rythme cardiaque),
- complications osseuses (fracture ou tassement vertébral prouvé par radiographie, ostéonécrose aseptique prouvée par IRM)
- complications hématologiques (anémie avec hémoglobine < 10 g/dL, et/ou leucopénie < 3 G/L, et/ou thrombopénie < 100 G/L, et/ou nécessité d'un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse),
- complications néoplasiques : lymphome, leucémie ou cancer solide prouvé par histologie,
- complications ophtalmologiques (lésions rétiniennes liées à l'hydroxychloroquine, cataracte)
- aménorrhée (absence de règles de plus de 3 mois malgré l'arrêt d'une contraception, en dehors d'une grossesse, pour les femmes de moins de 50 ans).
- nombre total d'évènements indésirables par individu

- Fonction rénale à 2 ans : créatininémie, taux de doublement de la créatininémie (par rapport à valeur initiale à l'inclusion), DFG estimé par MDRD, taux d'insuffisance rénale chronique terminale définie par la nécessité d'une épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou le recours à la transplantation rénale.

- Activité non rénale de la maladie lupique à 2 ans : score SELENA-SLEDAI (22), nombre de poussées extra-rénales ayant nécessité une augmentation de la corticothérapie orale à plus de 20 mg/jour de prednisone ou prednisolone pendant au moins 7 jours.

- Consommation de corticoïdes : la consommation de corticoïdes sera minutieusement recueillie : doses cumulées sur 2 ans, posologie du traitement de fond et des augmentations temporaires pour poussées non rénales

- Impact sur la qualité de vie des patients

La qualité de vie sera évaluée à l'aide d'un questionnaire générique, le SF-36. Il s'agit d'un questionnaire auto-administré (23), largement diffusé et validé au niveau international dans des contextes variés. Il comporte 36 items explorant 8 dimensions : activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres, santé psychique, limitations dues à l'état psychique. Les scores des

dimensions vont de 0 (très mauvais état de santé) à 100 (état de santé optimal). Deux scores composites peuvent être calculés : physique et psychique.

#### - Impact médico-économique

L'objectif de l'évaluation médico-économique est d'éclairer les choix afin d'optimiser l'utilisation des ressources limitées dont dispose la société. Il s'agit de déterminer parmi un ensemble de stratégies envisageables celle qui peut être considérée comme optimale non seulement en termes d'efficacité médicale, mais également en termes de ressources nécessaires à sa mise en œuvre. Elle repose sur une méthodologie standardisée qui a été développée dans la littérature spécialisée dans le domaine (24, 25). Le lupus étant une maladie chronique, affectant des personnes souvent jeunes et les contraignant parfois à cesser leur activité, temporairement ou définitivement, les coûts indirects liés à cet arrêt d'activité seront pris en compte (25).

L'évaluation médico-économique associée à cette étude documentera, sur une durée de suivi de 24 mois, les coûts et résultats comparatifs de prise en charge des deux groupes de patients : groupe I « maintien de l'immunosuppresseur » et groupe II « arrêt de l'immunosuppresseur ».

Les objectifs de cette évaluation médico-économique sont en adéquation avec l'hypothèse énoncée dans l'étude clinique. Le taux de rechute attendu dans le groupe expérimental II sera non inférieur à celui du groupe standard I (objectif principal), alors que la tolérance devrait être meilleure (objectif secondaire).

Par conséquent, l'objectif principal de l'évaluation médico-économique sera de réaliser une étude de minimisation des coûts, les coûts mesurés étant représentatifs pour chaque groupe, du coût moyen de la stratégie thérapeutique sur 2 ans chez les patients libres de rechute. L'objectif secondaire sera d'évaluer le ratio coût-efficacité différentiel représentatif du coût par complication évitée.

Les points de vue considérés seront ceux de l'hôpital et de la collectivité. Les facteurs de coût considérés seront tous les coûts directs et indirects (médicaments, consultations, hospitalisations, arrêts de travail...) liés à la mise en œuvre des traitements immunosuppresseurs d'entretien, traitements de fond, corticothérapie et traitements des complications éventuelles.

Pour ces différents facteurs de coût, les quantités physiques seront récoltées directement dans le cahier de recueil de données rempli par le médecin hospitalier ainsi qu'à partir de l'interrogation du patient. Ces quantités physiques seront valorisées monétairement au moyen de coûts unitaires appropriés dont nous disposons dans le système de soins (valeurs

du GHS dans l'étude nationale des coûts, nomenclatures nationales : CCAM, NBAM, prix d'achat moyen des médicaments dans les centres participant...). La valorisation de l'impact économique des arrêts de travail sera réalisée à partir de la méthode dite des coûts de friction (26).

### **3.6. Déroulement**

#### **3.6.1. Mode de recrutement**

Les participants seront recrutés au cours de leur suivi médical en consultation ou en hospitalisation dans l'ensemble des services de Néphrologie, Médecine Interne, Rhumatologie et Dermatologie en France participant à l'étude. Le recrutement sera facilité par l'utilisation du réseau existant de la Société de Néphrologie et du Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal. Un médecin investigateur référent par centre sera désigné, aura la responsabilité des inclusions dans son secteur et servira de relais privilégié avec l'investigateur principal.

#### **3.6.2. Visite d'inclusion**

Le médecin investigateur identifiera les sujets éligibles au sein de sa file active de patients. Au cours d'une consultation régulière de suivi (en Néphrologie, Médecine Interne, Rhumatologie ou Dermatologie), il exposera au sujet les objectifs de l'étude, son déroulement, les avantages et les inconvénients liés à sa participation potentielle. Il vérifiera si le sujet présente les critères d'inclusion et de non inclusion détaillés ci-dessus. Il distribuera un formulaire d'information concernant l'étude. Le patient disposera d'un délai de réflexion, lui permettant de s'informer et de prendre l'avis de son entourage et/ou de son médecin traitant. Si le sujet accepte de participer, l'inclusion pourra être réalisée au cours de cette 1<sup>ère</sup> visite ou au cours d'une visite ultérieure si le sujet préfère disposer d'un temps plus long de réflexion. Dans les 2 cas, le médecin investigateur recueillera ensuite le consentement éclairé. Il devra également remplir une fiche d'inclusion spécifique, et la faxer au Centre d'Investigation Clinique (CIC) APHM.

Le sujet sera alors attribué dans un des deux groupes de l'étude, à l'aide de la liste de randomisation, établie avant la mise en place de l'étude (voir chapitre 3.8.). Le patient sera

informé du résultat de la randomisation. Le médecin organisera la prise en charge du sujet en fonction de cette attribution. Si le traitement immunosuppresseur est poursuivi, il sera rappelé au sujet les modalités de prise des médicaments, les précautions d'emploi, les conduites à tenir devant des situations spécifiques. Si le traitement immunosuppresseur est arrêté, le médecin investigateur remettra l'ordonnance indiquant ces modalités d'arrêt sur une période de 3 mois (annexe 3).

Le médecin investigateur procédera alors à un interrogatoire et un examen clinique minutieux, prendra connaissance du bilan biologique réalisé avant la visite (réalisé en laboratoire de ville ou à l'hôpital, selon les organisations spécifiques de chaque médecin investigateur), complètera le cahier d'observation, distribuera les auto-questionnaires accompagnés d'une enveloppe T afin de faciliter le retour, à renvoyer au CIC APHM.

Le médecin investigateur organisera la suite de la prise en charge du sujet. Les dates des visites de suivi seront fixées en prenant compte la disponibilité du sujet. Dans tous les cas, le sujet disposera des coordonnées du médecin investigateur, qu'il pourra joindre pour toute information ou renseignement supplémentaire.

### **3.6.3. Visites de suivi**

La durée de suivi pour chaque sujet est fixée à 24 mois. Pour les deux groupes, après la visite d'inclusion, 9 visites sont organisées pour chaque sujet : 1 mois après inclusion, puis 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois après l'inclusion. Parmi ces visites, 8 d'entre elles correspondent à des visites qui sont réalisées habituellement dans le cadre de la prise en charge des sujets présentant un lupus avec atteinte rénale. Seule la visite à M1 est réalisée en surplus dans le cadre du protocole, visant à vérifier la bonne compréhension de l'étude par le patient. La durée des consultations sera allongée, pour permettre le recueil des données nécessaires à l'étude.

Ces 9 visites sont organisées de façon identique : interrogatoire et examen clinique, réalisés par le médecin investigateur. Les paramètres recueillis ne sont pas tous recueillis au même rythme : certains seront recueillis à toutes les visites, d'autres seront plus espacés. Le contenu de ces visites est détaillé au chapitre 3.7. A chaque visite, le patient apporte un bilan biologique sanguin et urinaire réalisé dans un laboratoire de ville dans la majorité des cas ou à l'hôpital (ordonnance remise de façon systématique lors de la visite précédente).

L'ensemble des critères de jugement est reporté sur le cahier d'observation. L'investigateur s'assure de l'absence de critère d'arrêt de l'étude. Pour les visites où des données auto-rapportées doivent être collectées, un livret sera distribué au sujet (la procédure de collecte de ces données est détaillée chapitre 3.6.7). Enfin, une surveillance ophtalmologique annuelle est organisée par le médecin investigateur, et réalisée par l'ophtalmologue du patient (recherche de lésions rétinienne ou cataracte) ; cette surveillance appartient à la prise en charge habituelle de ces patients.

#### **3.6.4. Procédure pour la réalisation des examens biologiques**

Il n'est pas prévu de centraliser l'ensemble des dosages dans un même laboratoire. Cette procédure aurait permis de disposer de normes identiques pour chaque sujet mais aurait considérablement alourdi la logistique et le coût de l'étude. Il a été convenu que les prélèvements et les dosages seraient réalisés dans le laboratoire du choix de l'investigateur et/ou du sujet, ce qui permet par ailleurs de rester plus proche des conditions de suivi habituel des patients lupiques. Il est néanmoins recommandé que les dosages soient toujours effectués par le même laboratoire pour un patient donné tout au long de l'étude, ce qui est le cas dans la majorité des cas pour les sujets suivis dans le cadre d'un lupus avec atteinte rénale.

#### **3.6.5. Procédure en cas de suspicion de rechute rénale**

La suspicion d'une rechute de glomérulonéphrite lupique peut être évoquée au cours d'une des 9 visites de suivi, devant (21) :

- apparition d'une protéinurie  $> 0.5$  g/24h ou  $> 50$  mg/mmol de créatinine ou doublement d'une protéinurie préexistante,
- et/ou réapparition d'une hématurie microscopique
- et/ou augmentation de 25% de la créatininémie, après élimination des causes fonctionnelles, obstructives et/ou toxiques.

La (ou les) anomalies biologiques motivant la réalisation de la biopsie est (sont) recueillie(s) dans le cahier d'observation. La ponction biopsie rénale est alors organisée en hospitalisation en Néphrologie, comme cela se ferait pour un patient hors protocole.

La lecture anatomo-pathologique est assurée par le service d'Anatomie-Pathologie référent local, selon la classification ISN/RPS 2003 (3). Le résultat de la biopsie permet d'affirmer ou infirmer la présence d'une rechute de glomérulonéphrite proliférative. Une rechute est

définie par la présence d'une glomérulonéphrite proliférative active : classe III ou IV A +/- C +/- classe V.

En cas de rechute de glomérulonéphrite proliférative active, l'étude est arrêtée pour le sujet, qui reçoit le traitement immunosuppresseur d'attaque adapté.

### **3.6.6. Procédure pour la récupération des auto-questionnaires**

Des auto-questionnaires, permettant de recueillir des données d'ordre socio-économiques et qualité de vie, seront distribués au cours de 4 visites au total : visite d'inclusion, visites à 6, 12, et 24 mois. Le médecin investigateur sera chargé de distribuer ce questionnaire à la fin de la visite, et d'indiquer au sujet de le remplir le plus rapidement possible, et de renvoyer le questionnaire au CIC APHM à l'aide de l'enveloppe T. Un attaché de recherche clinique du CIC APHM sera chargé du monitoring du retour de ces questionnaires, et réalisera une relance téléphonique auprès du sujet en cas de non-réponse dans les 3 semaines. Si le médecin investigateur oublie de distribuer le questionnaire, l'ARC CIC pourra lui-même envoyer le questionnaire au sujet.

## **3.7. Recueil des données**

Un cahier d'observation sera élaboré spécifiquement pour l'étude. Il sera articulé autour des visites listées ci-dessus. Il s'agira d'un cahier manuscrit.

### **3.7.1. Visite d'inclusion**

1. Données recueillies par le médecin :

- données socio démographiques : âge, sexe,
- données relatives aux antécédents personnels,
- données relatives à la maladie lupique : date de diagnostic, date de l'atteinte rénale (date et conclusions de la biopsie rénale initiale), atteintes non rénales antérieures (type d'atteinte, date de survenue, prise en charge),
- données relatives aux thérapeutiques antérieures ou en cours,
- données d'interrogatoire : symptomatologie clinique, score SELENA-SLEDAI,
- données d'examen : poids, taille, tension artérielle, présence d'oedèmes,

- données biologiques standard (ionogramme, créatininémie, albuminémie, protéinurie des 24h ou ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon, ECBU, hémogramme), bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides),
- données biologiques spécifiques documentant l'activité du lupus : dosage des anticorps anti-ADN natifs, C3, C4, CH50,
- données médico-économiques : quantités physiques consommées en termes de durée de chaque médication, durée d'hospitalisation, nombre de visites en hôpital de jour, nombre de consultations...

## 2. Données auto-rapportées :

- données socio démographiques : niveau d'éducation, situation maritale, situation socio-professionnelle,
- données de qualité de vie : questionnaire SF-36,
- données médico-économiques : arrêts de travail.

### 3.7.2. Visites de suivi

Le tableau du chapitre 3.7.3 est un récapitulatif visuel de la répartition du recueil des données en fonction des visites. De façon générale les visites de suivi seront articulées autour de données d'interrogatoire, données d'examen clinique, données biologiques (standard et/ou lipidique et/ou données spécifiques). La survenue éventuelle d'un critère de jugement secondaire sera colligée. L'investigateur s'assurera de l'absence de critère d'arrêt de l'étude.

Les données relatives aux modifications thérapeutiques seront minutieusement recueillies à chaque visite : ajout ou arrêt d'une molécule, posologie, rythme de délivrance, prescriptions de corticoïdes (doses, durée, motif).

Par ailleurs, un dosage d'hydroxychloroquine est réalisé à M0, M6, M12, M18, M24 dans les 2 groupes. Le taux cible d'hydroxychloroquine pourra être adapté en fonction des résultats des études en cours (étude PLUS).

Une plasmathèque et une biobanque ARN seront également constituées lors de cette étude après consentement des patients, conservées à l'APHM, et pourront être utilisées lors de travaux ultérieurs.

### 3.7.3. Tableau récapitulatif

	J0	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
<b>1. Médecin</b>										
consentement	x									
randomisation	x									
interrogatoire	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Score SELENA-SLEDIA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Traitements	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evènements indésirables		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evènements intercurrents		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biologie standard	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bilan lipidique	x			x		x		x		x
Activité biologique lupus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Taux hydroxychloroquine	x			x		x		x		x
Dosage MMF*	x			x		x		x		x
Plasmathèque, biothèque ARN	x					x				
Données médico-économiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>2. Patient</b>										
Sf36	x			x		x				x
Données médico-économiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

\* pour le sous-groupe de patients du groupe I recevant du mycophénolate mofétil.

(x : suivi habituel du lupus ; x : examen supplémentaire occasionné par le protocole)

### **3.8. Randomisation et liste des inclusions**

La liste de randomisation sera établie avant la mise en place de l'étude. Elle sera élaborée sous la responsabilité du Service de Santé Publique et de l'Information Médicale (Unité d'Aide Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique, AP-HM). La méthode retenue est celle des blocs de patients permutés par strate (Efron 1971). La strate retenue est représentée par le centre. La randomisation sera centralisée dans le centre coordonnateur. La procédure retenue à chaque inclusion est la suivante : le médecin investigateur contacte le



CIC APHM afin d'indiquer qu'il procède à une inclusion et d'obtenir le résultat de la randomisation. Il remplit la fiche d'inclusion contenant la date et l'heure de la randomisation, les trois premières lettres du nom, les deux premières du prénom et la date de naissance du patient randomisé, le nom du médecin ayant effectué la randomisation, le nom du centre. Il faxe la fiche d'inclusion au CIC APHM chargé de mettre à jour la liste des inclusions et de mettre en place le monitoring du retour des auto-questionnaires.

### **3.9. Nombre prévu de personnes et justification**

La borne de non infériorité ( $\square_c$ ) résulte d'un consensus entre experts basé sur une étude de la littérature, elle doit être inférieure à la borne de supériorité considérée comme notable et cliniquement signifiante ; une valeur représentant la moitié de la borne de supériorité est généralement choisie, parfois les deux tiers (27). Pour qu'il y ait non infériorité, la limite inférieure de l'intervalle de confiance des résultats observés ne peut dépasser la valeur  $\Delta_c$  fixée. La borne est donc fixée à  $\square_c = 15\%$ . En posant l'hypothèse que la différence vraie entre la stratégie thérapeutique 'arrêt des immunosuppresseurs' et la stratégie 'maintien des immunosuppresseurs' est nulle pour un  $\square_c$  de 15%, pour un risque alpha de 5% et un risque bêta de 80%, l'analyse de 88 sujets par groupe est nécessaire pour un plan d'expérience de non infériorité.

Nous fixons une proportion de perdus de vue ou exclus à 10%, nous augmentons le nombre de sujets nécessaires à 100 par groupe, soit 200 au total d'autant que la taille d'un échantillon d'une étude de non infériorité doit toujours être plus important que celui qui aurait été nécessaire pour une étude de supériorité (27).

En tenant compte des critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion définis ci-dessus, l'analyse des différentes files actives des années 2007-2008 pour l'ensemble des équipes impliquées indique que la durée nécessaire pour inclure 200 sujets est de 12 mois.

## **IV. Gestion des données et statistiques**

### **4.1. Saisie des données et contrôle qualité**

Les cahiers d'observation seront conservés par chaque médecin investigateur jusqu'à la fin du suivi des sujets. Ils seront envoyés et centralisés au sein du centre investigateur coordonnateur, sous la coordination du Dr Jourde-Chiche. Un attaché de recherche clinique (ARC coordonnateur) sera chargé de réaliser un contrôle qualité des cahiers avant la saisie sur support informatique et vérifiera que le consentement éclairé ait bien été recueilli auprès du patient selon les recommandations règlementaires. La saisie sera effectuée à partir du logiciel de saisie des données EpiData 3.02.

### **4.2. Responsable de l'analyse des données**

Le traitement des données statistiques sera réalisé conformément aux principes directeurs annexes des systèmes informatiques du Guide des Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté Européenne, sous la responsabilité du Pr. Auquier (Service de Santé Publique et Information Médicale, CHU Nord APHM). Celui-ci déléguera cette responsabilité au Dr Baumstarck-Barrau et à Monsieur Loundou, bio-statisticien, Unité d'Aide Méthodologique à la Recherche Clinique, DRCI, APMH. L'évaluation médico-économique sera réalisée par Madame Cécile Fortanier, économiste, Unité d'Aide Méthodologique à la Recherche Clinique, DRCI, APMH, sous la direction du Pr Pascal Auquier.

### **4.3. Stratégie d'analyse des données**

#### **4.3.1. Etapes préalables**

L'exploitation statistique n'est débutée qu'après vérification de la validité de la base de données (émission de requêtes auprès des cliniciens impliqués dans l'étude, contrôles de cohérence). La base de données est alors gelée. Après gel de la base les données consolidées seront traitées par le statisticien. L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 17.0. Il existe une procédure et un algorithme d'anonymisation des données attribuant à chaque individu un numéro (28). Une table de correspondance est

disponible, distincte de la base d'exploitation. Seul le numéro est saisi dans la base de données informatique.

#### **4.3.2. Analyse des données**

- Populations d'analyse

L'analyse d'une étude d'infériorité ne repose pas sur les mêmes principes que ceux proposés dans une étude de supériorité (29). L'analyse d'étude de non infériorité doit être conduite sur la population per protocole afin de ne pas introduire de biais. En effet l'analyse en intention de traiter favorisera la démonstration de la non-infériorité en introduisant un biais systématique. Il est donc recommandé de définir les deux populations d'analyse : population en intention de traiter, population per protocole et de conduire l'analyse principale sur cette dernière population. A ce titre les sujets exclus (écarts au protocole, perdus de vue) seront décrits de façon détaillée, et comparés entre les deux groupes randomisés. Cette description permet de définir d'une part la population en intention de traiter (prise en compte de tous les patients inclus même en cas de violation majeure du protocole) et d'autre part la population per protocole (exclusion préalable des patients ou mesures avec déviation majeure au protocole). L'analyse sur la population per protocole (analyse principale) prévaudra sur l'analyse en intention de traiter (analyse secondaire) qui sera complémentaire. Si les conclusions de l'analyse per protocole sont discordantes de celles de l'analyse en intention de traiter, nous retiendrons les conclusions de l'analyse per protocole. En cas de concordance, nous dirons que les résultats de l'analyse en intention de traiter viennent renforcer ceux de l'analyse per protocole. Les analyses réalisées sur les deux populations seront conduites selon la même procédure, précisée ci-dessous.

- Analyse comparative des deux groupes à l'inclusion

Une analyse descriptive portera sur l'ensemble de l'échantillon : l'ensemble des variables socio-démographiques, cliniques et paracliniques disponibles à l'inclusion sera décrit. Les variables catégorielles seront présentées sous la forme de fréquences absolues, fréquences relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) et les variables quantitatives seront présentées à l'aide des paramètres usuels de position (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, étendue, minimum-maximum). La normalité de la distribution des variables quantitatives sera systématiquement vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilks et de Kolmogorov-Smirnov. Si un (plusieurs) paramètre(s) ne devai(en)t pas être considéré(s)

comme normalement distribué(s), des techniques de transformations (logarithmiques, ...) ou des algorithmes de normalisation (algorithmes de Blom ou de Tukey) seront mis en œuvre. Une analyse comparative sera réalisée entre les deux groupes randomisés (groupe 'maintien du traitement immunosuppresseur' et groupe 'arrêt du traitement immunosuppresseur') à l'aide de tests du chi-2 ou exacts de Fisher pour les variables qualitatives, et de tests de Student ou d'analyses de variance pour les variables quantitatives. Si les conditions d'application de l'utilisation de ces tests ne sont pas vérifiées, la comparaison se fera à l'aide des tests non paramétriques appropriés (test de Mann-Whitney, test de Kruskal-Wallis).

- Analyse du critère de jugement principal

On admettra que la stratégie 'arrêt du traitement immunosuppresseur' est non inférieure à la stratégie 'maintien du traitement immunosuppresseur', si la différence 'taux de patients libres de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative à 2 ans dans le groupe arrêt du traitement immunosuppresseur' – 'taux de patients libres de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative à 2 ans dans le groupe poursuite du traitement immunosuppresseur' est < 15%. Le critère de jugement principal 'taux de patient libres de rechute' sera considéré comme une variable qualitative, les taux de rechutes observés dans les deux groupes seront comparés grâce au test du Chi-2.

- Analyse des critères de jugement secondaires

L'analyse des données censurées (survie sans rechute rénale, survie globale, survie sans poussée non rénale sévère, suivie sans événement (rechute rénale et/ou décès, rechute rénale et/ou poussée non rénale sévère et/ou décès)), seront présentées graphiquement sous forme de courbes de Kaplan Meier. Ces données seront définies entre la date d'inclusion et la date de survenue de l'événement. Les taux de survie à divers temps seront également documentés. Les courbes de survie des deux groupes randomisés seront comparées par le test de Log-Rank.

Les comparaisons entre les deux groupes des paramètres catégoriels (taux de complications à 2 ans, taux de doublement de créatinémie à 2 ans, taux d'insuffisance rénale chronique terminale, taux de transplantation rénale,) seront réalisées à l'aide des tests de chi-2. Les comparaisons entre les deux groupes des paramètres quantitatifs (taux de créatininémie, consommation de corticoïdes, scores de qualité de vie) seront réalisées à l'aide des tests de Student.

- Analyses multivariées

Si le taux de rechutes est statistiquement différent entre les deux groupes étudiés, des analyses multivariées seront réalisées afin de prendre en compte d'autres paramètres. Des régressions logistiques seront réalisées en ajustant sur les paramètres d'intérêt significatifs :  $p\text{-value} < 0.20$  en analyse univarié et/ou paramètre retenu comme facteur confondant. Les résultats seront présentés sous la forme d'odds ratio et leurs intervalles de confiance à 95%. La même procédure sera réalisée pour le taux actuariel de rechute à l'aide de modèles de Cox. Les résultats seront présentés sous la forme de risques relatifs et leurs intervalles de confiance à 95%.

## **V. Gestion des événements indésirables**

### **5.1. Définitions**

- Événement indésirable

Tout événement médical importun, survenant chez un sujet/patient participant à l'essai à qui un produit pharmaceutique a été administré, et qui n'est pas nécessairement sensé avoir une relation de causalité avec ce traitement.

- Événement indésirable grave

- décès

- tout événement menaçant le pronostic vital

- hospitalisation non programmée ou prolongation d'hospitalisation imprévue.

- découverte de séquelles impliquant une invalidité ou incapacité durant la durée de l'essai.

- tout autre événement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur

### **5.2. Gestion des événements indésirables**

Tout événement indésirable sera rapporté dans le cahier d'observation. Tout événement indésirable grave sera notifié au promoteur de l'étude dans les 24 heures.

Sa relation de causalité au lupus ou au traitement sera évaluée.

Seront calculés :

-l'incidence globale des événements indésirables

-l'incidence de sortie d'essai pour événement indésirable

-l'incidence d'événements indésirables imputables à chaque groupe de traitement (relation de causalité possible ou probable)

-l'incidence d'événements indésirables graves.

## **VI. Aspects réglementaires et éthiques**

### **6.1 Aspects légaux**

Le promoteur pressenti pour ce projet est représenté par l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille, et souscrira à ce titre une assurance pour la durée de l'étude.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche biomédicale interventionnelle, au sens de l'article L.1121-1, ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique, champ médicaments; il est soumis au nouveau dispositif réglementaire qui s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales », à savoir la Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ses décrets d'application du 27 août 2006, visant à mettre la réglementation française en conformité avec le droit européen. A ce titre, elle fera l'objet d'une demande d'un avis auprès d'un Comité de Protection des Personnes, et d'une demande d'autorisation auprès de l'Autorité Compétente représentée par l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette recherche sera conduite selon les bonnes pratiques cliniques, constituant un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en oeuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats. Le respect de ces bonnes pratiques cliniques garantit la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à ces recherches et la préservation de leur anonymat ainsi que la crédibilité (intégrité, authenticité, vérifiabilité) et la précision des données et des résultats de ces recherches. Un consentement éclairé devra être recueilli auprès de chaque participant.

### **6.2. Confidentialité**

Concernant le traitement informatisé des données relatives à ce projet, qui a pour finalité la recherche dans le domaine de la santé, il entre dans le cadre d'exigences législatives, en particulier la loi du 9 août 2004, et portera uniquement sur des données ne permettant pas une identification directe ou indirecte des personnes concernées. Il sera réalisé conformément à la méthodologie de référence homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés et établie en concertation avec le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, élaborée dans le but de simplifier les formalités (Décision du 5 janvier 2006. Méthodologie de référence MR-001).

Le personnel médical et non médical impliqué dans cette recherche est soumis au secret médical et professionnel vis-à-vis des données recueillies au cours de l'étude sur les patients. Les informations recueillies auprès des patients resteront strictement confidentielles. Elles seront conservées sous un format papier à l'intérieur d'un local fermant à clé. Elles seront saisies sur un support informatique et bénéficieront d'un traitement automatisé. Ce traitement informatisé ne permettra pas l'identification directe ni indirecte des sujets. L'ensemble de ces données ne pourra être consulté que par l'investigateur principal et les représentants du Promoteur, ou encore être communiqué aux autorités sanitaires habilitées si nécessaire. Une déclaration de l'étude sera réalisée auprès de la Commission Nationale Informatiques et Libertés en accord avec la législation en vigueur (Loi Informatiques et Libertés du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 1er Juillet 1994 et Décret du 9 Mai 1995). Le sujet et ses représentants devront être informés de la nature des informations traitées, de leur finalité, de l'identité des personnes physiques et morales destinataires de ces données. Il conservera un droit d'accès et de rectification de ces données par l'intermédiaire d'un médecin de son choix, ainsi que d'un droit d'opposition. En accord avec la Directive Européenne 95/46/EC). En accord avec la loi du 4 Mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, les résultats globaux de l'étude peuvent être communiqués aux sujets et leurs représentants à leur demande, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de leur choix.

### **6.3. Modifications et amendements au protocole**

Des amendements au protocole sont susceptibles d'intervenir :

- en cas de nouvelles données ou recommandations médicales sur la question,
- en cas de résultats significatifs dans un sens ou l'autre avant la fin programmée de l'étude,
- en cas d'un taux d'incidence élevé de complications graves
- en cas de nouveau investigateur rejoignant secondairement l'étude.

Si un amendement est nécessaire, il sera soumis au promoteur pour avis.

### **6.4. Archivage des documents**

L'ensemble des documents sera archivé par l'investigateur principal pendant 15 ans après la fin de l'étude, sous la responsabilité du promoteur. Aucun déplacement, ni destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. A l'issue des 15 ans, le promoteur sera consulté pour la destruction ou le retour.



## **VII. Résultats attendus**

L'étude pourrait montrer que l'arrêt du traitement immunosuppresseur après 2 ans, en poursuivant un traitement de fond par hydroxychloroquine, n'expose pas les patients à un risque accru de rechute de glomérulonéphrite lupique proliférative à 2 ans, et évite les complications liées à la poursuite du traitement immunosuppresseur, tout en réduisant les coûts et en maintenant le niveau de qualité de vie.

Si notre hypothèse est vérifiée, elle pourrait permettre l'élaboration de recommandations pour l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 ans chez les patients en rémission d'une glomérulonéphrite lupique proliférative recevant un traitement de fond par hydroxychloroquine.

## VIII. Calendrier

L'inclusion du nombre de sujets nécessaire sera réalisable par les différents partenaires du projet au regard des effectifs annoncés dans leur files actives respectives. La durée d'inclusion est fixée à 12 mois. La durée de participation pour un sujet est de 24 mois. Le calendrier prévisionnel de l'étude dans sa totalité est présenté ci-dessous :

<b>Date</b>	<b>Action</b>
<b>Octobre 2010</b>	Demande autorisations : CPP, AFSAPSS
<b>Novembre 2010</b>	Réunion d'investigateurs : <ul style="list-style-type: none"><li>- Validation des différents documents (cahiers d'observation, consentements, notices, listes de randomisation)</li><li>- Préparation à la mise en place de l'étude au sein des différents centres</li></ul>
<b>Janvier 2011</b>	Début des inclusions
<b>Décembre 2011</b>	Fin des inclusions
<b>Décembre 2013</b>	Fin du suivi
<b>Nov 2013 - Fev 2014</b>	Contrôle qualité et saisie des données
<b>Mars - Avril 2014</b>	Analyse statistique finale Rapport final
<b>Mai 2014</b>	Réunion d'investigateurs : <ul style="list-style-type: none"><li>- Validation des résultats de l'analyse finale</li><li>- Organisation de la valorisation des données</li></ul>

### **VIII. Rapport et publications**

En fin d'étude un rapport sera établi. Le rapport détaillera la conduite de l'étude et ses résultats. Ce rapport sera adressé au Ministère de la Santé sous couvert de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique. Ce rapport constituera la base des communications scientifiques attenantes qui seront co-signées par l'ensemble des membres du Comité de pilotage et qui référenceront l'origine de l'aide reçue ainsi que l'identité du promoteur de l'étude.

Les résultats de cette étude seront publiés dans une revue à comité de lecture. Les signataires seront l'investigateur principal, les membres du Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal ayant contribué à la conception du projet, le méthodologiste et les investigateurs ayant majoritairement contribué au recrutement des patients dans l'essai.

## **Références bibliographiques**

1. Cervera, R., M. Abarca-Costalago, D. Abramovicz, F. Allegri, P. Annunziata, A.O. Aydintug, M.R. Bacarelli, F. Bellisai, I. Bernardino, E. Biernat-Kaluza, D. Blockmans, K. Boki, L. Bracci, V. Campanella, M.T. Camps, C. Carcassi, R. Cattaneo, A. Cauli, H. Chwalinska-Sadowska, L. Contu, J.P. Cosyns, M.G. Danieli, D. D'Cruz, G. Depresseux, H. Direskeneli, I. Domenech, G. Espinosa, A. Fernandez-Nebro, G.B. Ferrara, J. Font, M.A. Frutos, M. Galeazzi, M. Garcia-Carrasco, M.F. Garcia-Iglesias, A. Garcia-Tobaruela, J. George, A. Gil, P. Gonzalez-Santos, M. Grana, A. Gul, H.J. Haga, M. de Haro-Liger, F. Houssiau, G.R. Hughes, M. Ingelmo, A. Jedryka-Goral, M.A. Khamashta, P. Lavilla, Y. Levi, M. Lopez-Dupla, A. Lopez-Soto, H. Maldykowa, R. Marcolongo, A. Mathieu, G. Morozzi, N. Nicolopoulou, C. Papasteriades, G. Passiu, I. Perello, P. Petera, R. Petrovic, J.C. Piette, V. Pintado, O. de Pita, R. Popovic, G. Pucci, P. Puddu, E. de Ramon, M. Ramos-Casals, J. Rodriguez-Andreu, G. Ruiz-Irastroza, J. Sanchez-Lora, G. Sanna, R. Scorza, G.D. Sebastiani, Y. Sherer, Y. Shoenfeld, A. Simpatico, R.A. Sinico, J. Smolen, A. Tincani, G. Tokgoz, A. Urbano-Marquez, C. Vasconcelos, J.J. Vazquez, M. Veronesi, J. Vianni, and J. Vivancos. 2002. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne (Paris)* 153:530-536.
2. Alarcon, G.S., G. McGwin, Jr., M. Petri, J.D. Reville, R. Ramsey-Goldman, and R.P. Kimberly. 2002. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 11:95-101.
3. Weening, J.J., V.D. D'Agati, M.M. Schwartz, S.V. Seshan, C.E. Alpers, G.B. Appel, J.E. Balow, J.A. Bruijn, T. Cook, F. Ferrario, A.B. Fogo, E.M. Ginzler, L. Hebert, G. Hill, P. Hill, J.C. Jennette, N.C. Kong, P. Lesavre, M. Lockshin, L.M. Looi, H. Makino, L.A. Moura, and M. Nagata. 2004. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530.
4. Cameron, J.S. 1999. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10:413-424.
5. Pollak, V.E., C.L. Pirani, I. Dujovne, and M.G. Dillard. 1973. The clinical course of lupus nephritis: relationship to the renal histologic findings. *Perspect Nephrol Hypertens* 1 Pt 2:1167-1181.
6. Cervera, R., M.A. Khamashta, J. Font, G.D. Sebastiani, A. Gil, P. Lavilla, J.C. Mejia, A.O. Aydintug, H. Chwalinska-Sadowska, E. de Ramon, A. Fernandez-Nebro, M. Galeazzi, M. Valen, A. Mathieu, F. Houssiau, N. Caro, P. Alba, M. Ramos-Casals, M. Ingelmo, and G.R. Hughes. 2003. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299-308.
7. Korbet, S.M., E.J. Lewis, M.M. Schwartz, M. Reichlin, J. Evans, and R.D. Rohde. 2000. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 35:904-914.
8. Houssiau, F.A., C. Vasconcelos, D. D'Cruz, G.D. Sebastiani, E. de Ramon Garrido, M.G. Danieli, D. Abramovicz, D. Blockmans, A. Mathieu, H. Direskeneli, M. Galeazzi, A. Gul, Y. Levy, P. Petera, R. Popovic, R. Petrovic, R.A. Sinico, R. Cattaneo, J. Font, G. Depresseux, J.P. Cosyns, and R. Cervera. 2004. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 50:3934-3940.

9. Daugas, E. 2008. [Treatment of proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. Recent development and current recommendations]. *Rev Med Interne* 29:710-717.
10. Illei, G.G., K. Takada, D. Parkin, H.A. Austin, M. Crane, C.H. Yarboro, E.M. Vaughan, T. Kuroiwa, C.L. Danning, J. Pando, A.D. Steinberg, M.F. Gourley, J.H. Klippel, J.E. Balow, and D.T. Boumpas. 2002. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 46:995-1002.
11. Costedoat-Chalumeau, N., Z. Amoura, J.S. Hulot, H.A. Hammoud, G. Aymard, P. Cacoub, C. Frances, B. Wechsler, L.T. Huong du, P. Ghillani, L. Musset, P. Lechat, and J.C. Piette. 2006. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54:3284-3290.
12. Pons-Estel, G.J., G.S. Alarcon, G. McGwin, Jr., M.I. Danila, J. Zhang, H.M. Bastian, J.D. Reveille, and L.M. Vila. 2009. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 61:830-839.
13. Carls, G., T. Li, P. Panopalis, S. Wang, A.G. Mell, T.B. Gibson, and R.Z. Goetzel. 2009. Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *J Occup Environ Med* 51:66-79.
14. Li, T., G.S. Carls, P. Panopalis, S. Wang, T.B. Gibson, and R.Z. Goetzel. 2009. Long-term medical costs and resource utilization in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a five-year analysis of a large medicaid population. *Arthritis Rheum* 61:755-763.
15. Clarke, A.E., P. Panopalis, M. Petri, S. Manzi, D.A. Isenberg, C. Gordon, J.L. Senecal, L. Joseph, Y. St Pierre, and T. Li. 2008. SLE patients with renal damage incur higher health care costs. *Rheumatology (Oxford)* 47:329-333.
16. Tse, K.C., C.S. Tang, M.F. Lam, D.Y. Yap, and T.M. Chan. 2009. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol* 36:76-81.
17. Grootsholten, C., F.J. Snoek, M. Bijl, H.C. van Houwelingen, R.H. Derksen, and J.H. Berden. 2007. Health-related quality of life and treatment burden in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide or azathioprine/methylprednisolone in a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 34:1699-1707.
18. Tse, K.C., C.S. Tang, W.I. Lio, M.F. Lam, and T.M. Chan. 2006. Quality of life comparison between corticosteroid- and-mycophenolate mofetil and corticosteroid- and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus* 15:371-379.
19. Gibson, K.L., D.S. Gipson, S.A. Massengill, M.A. Dooley, W.A. Primack, M.A. Ferris, and S.L. Hogan. 2009. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1962-1967.
20. Zahr, N., Z. Amoura, J. Debord, J.S. Hulot, F. Saint-Marcoux, P. Marquet, J.C. Piette, and P. Lechat. 2008. Pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator using limited sampling strategies. *Clinical pharmacokinetics* 47:277-284.
21. Gordon, C., D. Jayne, C. Pusey, D. Adu, Z. Amoura, M. Aringer, J. Ballerin, R. Cervera, J. Calvo-Alen, C. Chizzolini, J. Dayer, A. Doria, F. Ferrario, J. Floege, L. Guillevin, M. Haubitz, F. Hiepe, F. Houssiau, P. Lesavre, L. Lightstone, P. Meroni, O. Meyer, B. Moulin, K. O'Reilly, M. Praga, H. Schulze-Koops, R. Sinico, K. Smith, A.

- Tincani, C. Vasconcelos, and G. Hughes. 2009. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 18:257-263.
22. Petri, M., M.Y. Kim, K.C. Kalunian, J. Grossman, B.H. Hahn, L.R. Sammaritano, M. Lockshin, J.T. Merrill, H.M. Belmont, A.D. Askanase, W.J. McCune, M. Heath-Holmes, M.A. Dooley, J. Von Feldt, A. Friedman, M. Tan, J. Davis, M. Cronin, B. Diamond, M. Mackay, L. Sigler, M. Fillius, A. Rupel, F. Licciardi, and J.P. Buyon. 2005. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353:2550-2558.
  23. Leplege, A., E. Ecosse, A. Verdier, and T.V. Perneger. 1998. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *Journal of clinical epidemiology* 51:1013-1023.
  24. 2003. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. In Collège des Economistes de la Santé, Paris.
  25. Drummond, M.F., M.J. Sculpher, G.W. Torrance, B.J. O'Brien, and G.L. Stoddart. 2005. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University press,
  26. Koopmanschap, M.A., F.F. Rutten, B.M. van Ineveld, and L. van Roijen. 1995. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 14:171-189.
  27. Djulbegovic, B., and M. Clarke. 2001. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *Jama* 285:1206-1208.
  28. Thirion, X., R. Sambuc, and J.L. San Marco. 1988. [Anonymity in epidemiological surveys: study and initiation of a new method]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique* 36:36-42.
  29. D'Agostino, R.B., Sr., J.M. Massaro, and L.M. Sullivan. 2003. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Statistics in medicine* 22:169-186.

## **Annexes**

**Annexe 1. Liste des équipes impliquées dans l'étude**

**Annexe 2. Critères européens de réponse rénale complète et partielle dans les glomérulonéphrites lupiques.**

**Annexe 3. Protocole d'arrêt du traitement immunosuppresseur pour les patients du groupe II**

**Annexe 4. Schéma de l'étude**

## **Annexe 1. Liste des équipes impliquées dans l'étude**

<b>ALSACE</b>		
Pr Bruno MOULIN	Co-investigateur, Concepteur de l'essai Membre du GCLR	Service de Néphrologie, Hôpital Civil, CHU, 67 STRASBOURG
Pr Jean-Louis PASQUALI	Co-investigateur Coordonnateur Centre National de Référence pour les Maladies Autoimmunes Rares	Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique Hôpitaux Universitaires, 67 STRASBOURG
Pr Jean SIBILIA	Co-investigateurs	Service de Rhumatologie
Pr Jean-Eric GOTTENBERG	Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares	CHU Hautepierre, 67 STRASBOURG
<b>AUVERGNE</b>		
Pr Olivier AUMAITRE	Co-investigateur	Service de Médecine Interne, CHU, 63 CLERMONT-FERRAND
<b>BOURGOGNE</b>		
Pr Christiane MOUSSON	Co-investigateur	Service de Néphrologie, CHU, 21 DIJON
<b>BRETAGNE</b>		
Pr Cécile VIGNEAU	Co-investigateur	Service de Néphrologie CHU Pontchaillou, 35 RENNES
<b>CHAMPAGNE – ARDENNES</b>		
Pr. Philippe RIEU	Co-investigateur, Membre du GCLR	Service de Néphrologie, CHU, 51 REIMS
<b>ILE DE FRANCE</b>		
Pr. Eric DAUGAS	Co-investigateur, Concepteur de l'essai, Coordonnateur du GCLR	Service de Néphrologie, Hôpital Bichat, 75 PARIS
Dr Alexandre KARRAS	Co-investigateur, Concepteur de l'essai Membre du GCLR	Service de Néphrologie, Hôpital Européen G. Pompidou, 75 PARIS
Pr Zahir AMOURA	Co-investigateurs	Service de Médecine Interne 2, GH La
Pr Jean-Charles PIETTE	Centre National de Référence Lupus et Syndrome des Antiphospholipides	Pitié Salpêtrière, 75 PARIS



Pr Loïc GUILLEVIN Pr Luc MOUTHON	Co-investigateurs	Service de Médecine Interne Hôpital Cochin, 75 PARIS
Pr Camille FRANCES	Co-investigateur	Service de Dermatologie, Hôpital Tenon, 75 PARIS
Pr Pierre RONCO	Co-investigateur	Service de Néphrologie, Hôpital Tenon, 75 PARIS
Dr Michel DELAHOUSSE	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie Hôpital Foch, 92 SURESNES
Pr Olivier MEYER Dr Philippe DIEUDE	Co-investigateurs	Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat, 75 PARIS
Pr Bertrand GODEAU	Co-investigateur	Service de Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, 94 CRETEIL
Dr Jean-Philippe ROUGIER	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie, Hôpital Tenon, 75 PARIS
Dr Hélène FRANCOIS	Co-investigateur	Service de Néphrologie, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, 94 LE KREMLIN BICETRE
Pr Philippe LESAVRE	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie Adulte, Hôpital Necker, 75 PARIS
Dr Olivier LAMBOTTE	Co-investigateur	Service de Médecine Interne, 94 LE KREMLIN BICETRE
Dr Valérie CAUDWELL	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Sud Francilien, Hôpital Louise Michel, 91 EVRY
<b>LANGUEDOC-ROUSSILLON</b>		
Dr Jacques MOREL	Co-investigateur	Service d'Immunologie et Rhumatologie, CHU Lapeyronie 34 MONTPELLIER
<b>LIMOUSIN</b>		
Pr Marie ESSIG	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie, CHU, 87 LIMOGES
Pr Elisabeth VIDAL	Co-investigateur	Service de Médecine Interne A, CHU de Limoges, 87 LIMOGES
<b>LORRAINE</b>		
Pr Luc FRIMAT	Co-investigateur	Service de néphrologie - CHU de NANCY - 54 VANDOEUVRE
Pr Denis WAHL	Co-investigateur	INSERM U961, Faculté de Médecine de

---

Nancy, 54 VANDOEUVRE

---

**MARTINIQUE**

Pr Serge ARFI Co-investigateurs Service de Médecine Interne, CHU  
Dr Christophe DELIGNY FORT DE FRANCE

---

**MIDI-PYRENEES**

Pr Jacques POURRAT Co-investigateur, Service de Néphrologie, CHU Rangueil,  
Concepteur de l'essai 31 TOULOUSE  
Coordonateur Centre de  
Compétence Maladies Auto-  
immunes

---

**NORD PAS DE CALAIS**

Dr Marc LAMBERT Co-investigateur Service de Médecine Interne  
Hôpital Huriez, CHRU, 59 LILLE

Dr David LAUNAY Co-investigateur Service de Médecine Interne, Hôpital  
Claude Huriez, CHRU, 59 LILLE

Dr François GLOWACKI Co-investigateur Service de Néphrologie, CHRU de Lille,  
Membre du GCLR 59 LILLE

---

**PAYS DE LA LOIRE**

Pr Maryvonne HOURMANT Co-investigateur Service de Néphrologie et  
Membre du GCLR d'Immunologie clinique. Hôtel-Dieu. 44  
NANTES.

Dr Xavier PUECHAL Co-investigateur Service de Rhumatologie  
Centre de Compétences des Centre Hospitalier Le Mans  
Maladies Systémiques 72 LE MANS  
Auto-Immunes rares

---

**PICARDIE**

Pr Pierre DUHAUT Co-investigateur Service de Médecine Interne  
CHU Nord, 80 AMIENS

Pr Gabriel CHOUKROUN Co-investigateur Service de Néphrologie, CHU Amiens,  
Hôpital Sud, 80 AMIENS

---

**PROVENCE ALPES COTE D'AZUR**

Dr Noémie JOURDE - Investigateur Principal, Service de Néphrologie,  
CHICHE Concepteur de l'essai, CHU Conception AP-HM  
Membre du GCLR 13 MARSEILLE

Pr Bertrand DUSSOL Co-investigateurs,  
Dr Stéphane BURTEY Membre du GCLR

---

Pr Jean-Robert HARLE	Co-investigateur Coordonateur Centre de Compétence Maladie Auto- immunes	Service de Médecine Interne CHU Conception AP-HM 13 MARSEILLE
Dr Pierre GOBERT	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Médecine Interne et Néphrologie, 84 AVIGNON
Pr Vincent ESNAULT	Co-investigateur	Service de Néphrologie Hôpital Pasteur, 06 NICE
Pr Pascal AUQUIER Dr Karine BAUMSTARCK- BARRAU Cécile FORTANIER	Méthodologistes  Economiste	Santé Publique, UAMRC DRC, APHM, 13 MARSEILLE
Pr Yvon BERLAND Dr Sophie MORANGE	Centre d'Investigation Clinique	CHU CONCEPTION, APHM, 13 MARSEILLE
Dr Jean-Charles REYNIER Mme A Giuliani	Affaires réglementaires Coordination Contrôle Qualité	Délégation Régionale à la Recherche Clinique, APHM, 13 MARSEILLE
<b>RHONE-ALPES</b>		
Dr Laurent JUILLARD	Co-investigateur Membre du GCLR	Service de Néphrologie, Hôpital Edouard Heriot, 69 LYON
Pr Philippe ZAOUÏ	Co-investigateur	Clinique de Néphrologie CHU GRENOBLE

## **Annexe 2. Critères européens de réponse rénale complète et partielle dans les glomérulonéphrites lupiques**

**(adaptés de Gordon et al (21))**

**Réponse complète** : sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies  $< 10/\text{mm}^3$ , et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie  $\leq 0.2 \text{ g}/24\text{h}$  ET fonction rénale normale (DFG estimé  $> 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée).

**Réponse partielle** : sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies  $< 10/\text{mm}^3$ , et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie  $\leq 0.5 \text{ g}/24\text{h}$  (ou  $500 \text{ mg}/\text{mmol}$  créatinine) ou protéinurie stable ET fonction rénale normale (DFG estimé  $> 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée).

**Annexe 3. Protocole d'arrêt du traitement immunosuppresseur pour les patients du groupe II**

L'arrêt du traitement immunosuppresseur par Azathioprine (AZA) ou Mycophénolate mofétil (MMF) se fera progressivement sur 3 mois.

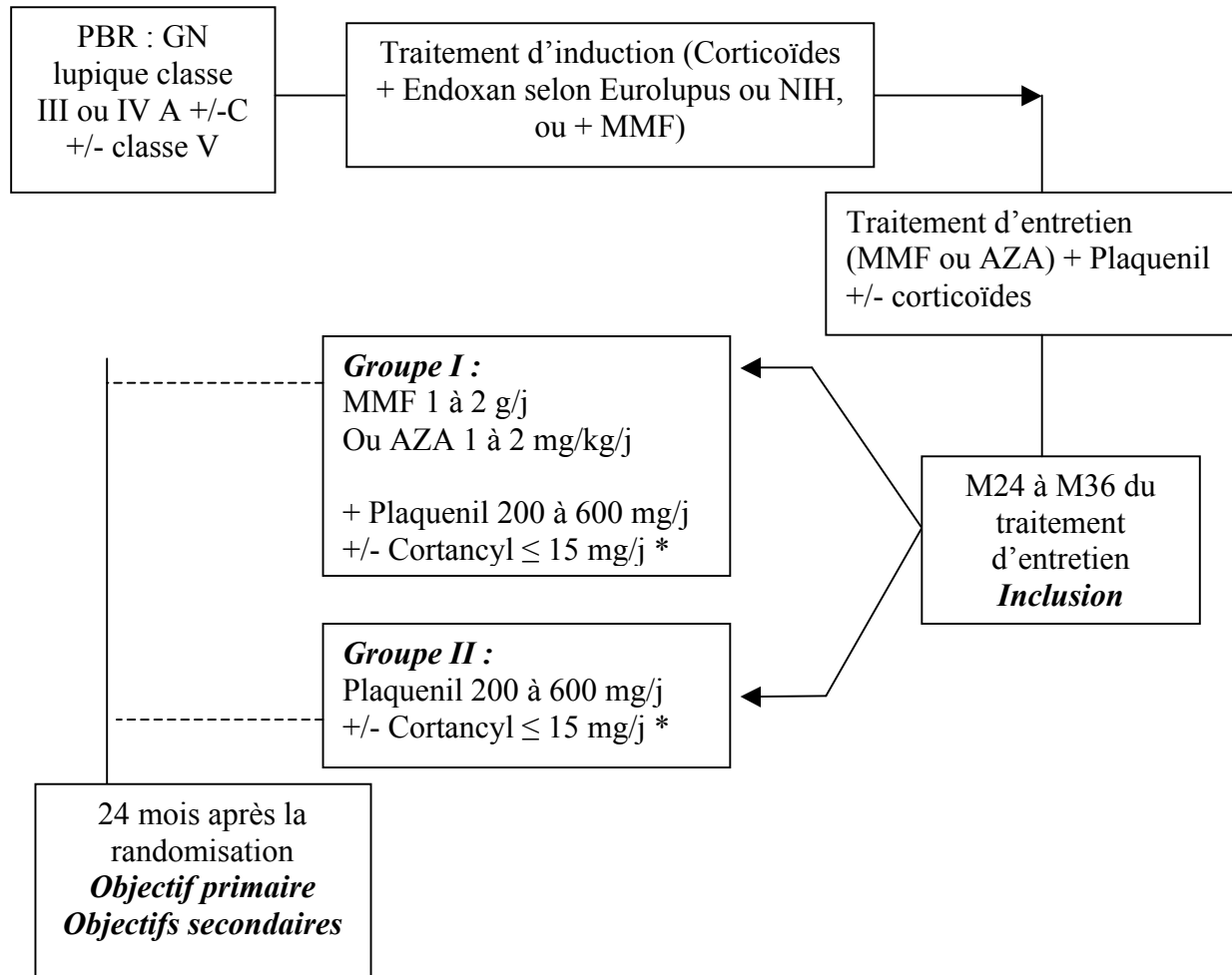
**Pour les patients sous MMF** : diminution par palier de 500 mg/jour jusqu'à l'arrêt complet à M3.

<b>Posologie initiale de MMF</b>	<b>1000 mg x 2/j</b>	<b>750 mg x2/j</b>	<b>500 mg x 2/j</b>
<b>Date</b>			
<b>J0</b>	750 mg x 2/j	500 mg x 2/j	250 mg x 2/j
<b>M 1</b>	500 mg x 2/j	250 mg x 2/j	250 mg x 2/j
<b>M 2</b>	250 mg x 2/j	250 mg x 2/j	250 mg x 2/j
<b>M 3</b>	Arrêt	Arrêt	Arrêt

**Pour les patients sous AZA** : diminution par palier de 25 mg/jour, jusqu'à l'arrêt complet à M3.

<b>Posologie initiale d'AZA</b>	<b>150 mg/j</b>	<b>100 mg/j</b>	<b>75 mg/j</b>	<b>50 mg/j</b>
<b>Date</b>				
<b>J0</b>	100 mg/j	75 mg/j	50 mg/j	25 mg/j
<b>M 1</b>	75 mg/j	50 mg/j	25 mg/j	25 mg/j
<b>M 2</b>	50 mg/j	25 mg/j	25 mg/j	25 mg/j
<b>M 3</b>	Arrêt	Arrêt	Arrêt	Arrêt

#### **Annexe 4. Schéma de l'étude**



\* Une augmentation temporaire de la corticothérapie à moins de 0.5mg/kg/j sans adjonction d'immunosuppresseur est permise sans sortie de l'étude pour des poussées jugées non graves. La quantification de la corticothérapie est un critère de jugement secondaire.