

**NEWSLETTER DES REGISTRES  
AIR-PR ET AIR**



*Editorial*

Chers amis,

Un coup d'œil rapide dans le rétroviseur pour l'année 2010 montre que la première partie du pari des registres AIR-PR et AIR de la SFR et du CRI est remplie :

- mise en place de registres indépendants en France, reconnus par la communauté rhumatologique internationale et les autres registres européens
- collecte de données inédites sur un nombre inégalé de patients (>2600) avec des comorbidités qui, pour la majorité d'entre eux, les auraient fait exclure des essais cliniques, traités par rituximab
- mise en évidence de facteurs de risque d'infection sévère dans la vraie vie et de facteurs prédictifs d'efficacité
- exploitation collective de la base de données : vous avez proposé 17 projets, dont 3 sont déjà publiés, et 2 ont été soumis !

Pour finir de gagner ce pari, il faut limiter les perdus de vue tout au long du suivi prospectif, qui s'achève, pour les derniers patients inclus, en 2015 !

A nous tous de continuer cette belle aventure collective !

Excellente année 2011 !!!

J-Eric Gottenberg, P Ravaud, et X Mariette pour le conseil scientifique du registre AIR-PR et du registre AIR : T Bardin, A Cantragrel, P Cacoub, B Combe, M Dougados, RM Flipo, B Godeau, L Guillevin, E Hachulla, X Le Löet, T Schaeverbeke, J Sibilia

## 1) Résultats actuels

### Polyarthrite rhumatoïde

Grâce à votre participation active, plus de 2600 patients ont été inclus dans le registre Auto-Immunité et Rituximab, avec un suivi supérieur à 2000 patient/années. L'analyse des résultats actuels, par Philippe Ravaud et son équipe (Isabelle Pane, Adeline Abbe, Gabriel Baron) qui a été présentée à la Journée des Investigateurs du Registre et aux congrès de l'ACR et de la SFR, montre que 90% des patients du registre AIR –PR auraient été exclus des essais cliniques, essentiellement en raison de leurs comorbidités. 20% environ des patients ayant une PR n'ont pas eu de traitement préalable par anti-TNF, notamment en raison de leurs antécédents (13% d'antécédents de cancer dans AIR-PR). Dernière particularité des patients de la « vraie vie » par rapport à ceux des essais cliniques, la prescription assez fréquente (1/3 des patients) du rituximab en monothérapie. Concernant la tolérance, le taux d'infections sévères est légèrement supérieur (4,5/100 patient/années) à celui observé dans les essais, en raison du profil différent de patients inclus dans le registre. Nous avons pu identifier des facteurs prédictifs d'infection sévère : les comorbidités cardio-pulmonaires, les signes extra-articulaires, et la présence d'une hypo-IgG inférieure à 6g/l avant traitement par rituximab. Enfin, concernant l'efficacité dans la PR, des résultats préliminaires montrent que la présence d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde, anti-CCP) est associée à une meilleure réponse au RTX, comme dans les essais cliniques. L'efficacité du RTX permet également une épargne cortisonique.

### Autres maladies auto-immunes

639 patients avec d'autres maladies auto-immunes réfractaires (lupus érythémateux systémique, : 166 ; *syndrome de Sjögren primitif* : 94 ; *myosites* : 62 ; *vascularites* : 109 ; *autres* : 208 dont notamment : 35 *cytopénies auto-immunes* et 29 *SPA* ) ont été inclus avec le Club Rhumatismes et Inflammation par rhumatologues, internistes, pédiatres, néphrologues et dermatologues. Les inclusions dans le registre AIR se sont achevées fin 2010, afin de privilégier la qualité des données et le suivi.

Ces données de tolérance et d'efficacité dans ces maladies plus rares sont d'autant plus importantes que les essais cliniques les concernant sont peu nombreux.

L'analyse des patients ayant un lupus du registre montre, avec les limites d'une étude observationnelle, l'efficacité à court terme du RTX avec un effet d'épargne cortisonique. Les différences concernant le profil des patients inclus, les indications du rituximab, et les comédications (immunosuppresseur associé, dose de la corticothérapie) pourraient expliquer la discordance entre ces résultats du registre et ceux des deux essais contrôlés négatifs.

Le RTX semble bien toléré et efficace dans la majorité des myosites de l'adulte du registre, après analyse par Marion Couderc et Martin Soubrier.

En revanche, le RTX semble peu efficace sur les manifestations neurologiques centrales ou neurologiques périphériques sensibles sans vascularite au cours du syndrome de Sjögren primitif, après analyse par Arsène Mékinian, Olivier Fain et Xavier Mariette.

L'efficacité du RTX au cours des autres atteintes du SJP, et des vascularites est en cours d'analyse.

N'hésitez pas à soumettre des projets concernant l'étude des autres maladies auto-immunes réfractaires (cytopénies auto-immunes, autres rhumatismes inflammatoires, ...) !

## 2) Projets en cours

### PR

- Efficacité des anti-TNF après rituximab (A Remy, B Combe)
- Comparaison rétrospective de l'efficacité des anti-TNF à Lille, Montpellier et Cochin à celle du RTX (S Dadoun, M Dougados)
- Survenue de psoriasis sous RTX (P Claudepierre)
- Caractéristiques démographiques des patients du registre AIR par rapport aux critères d'inclusion des essais cliniques (R Seror, P Ravaud)
- Evolution des MGUS sous RTX (T Lequerre, O Vittecoq, X Le Loët)
- Vascularites rhumatoïdes ( X Puéchal)
- Chirurgie et RTX (S Godot, F Berenbaum, D Wendling, J Sellam)
- Nodules rhumatoïdes pulmonaires (B Glace, M Soubrier)
- Tolérance et efficacité du RTX selon l'âge (M Soubrier)

### Autres maladies auto-immunes

- Myosites pédiatriques (B Bader Meunier, P Quartier)
- Myosites de l'adulte (M Couderc, M Soubrier)
- Vascularites ( C Cozic, R Seror, P Charles)
- Atteinte broncho-pulmonaire au cours du syndrome de Sjögren (S Feuillet, A Tazi)
- Syndrome de Sjögren primaire(G Cinquetti, J-E Gottenberg, X Mariette)

## 3) Appels à projets

Le registre propose désormais un appel à projets permanent ! Il suffit de remplir le court document en pièce jointe et de l'envoyer à Jacques-Eric Gottenberg (jacques-eric.gottenberg@chru-strasbourg.fr), Xavier Mariette (xavier.mariette@bct.aphp.fr) ou l'un des autres membres du conseil scientifique. Le registre AIR représente une base de données unique qui mérite de continuer à être exploitée au mieux !

Nous vous rappelons qu'il n'y a aucune règle de publication pour toutes ces études qui ne concernent pas directement l'objectif principal ! Chaque équipe porteuse de projet choisit librement les auteurs et leur rang de publication.

#### 4) Comment limiter les perdus de vue ?

Seule votre implication active peut permettre ce suivi prospectif de 5 ans, est rendu plus difficile par le mode d'administration discontinu du rituximab et le suivi souvent effectué par nos collègues libéraux ou mixtes. Merci d'aider les infirmières, techniciens ou attachés de recherche clinique, à contacter le patient lorsqu'ils vous signalent qu'un patient n'a pas été revu depuis 12 mois ou plus. Suite à une proposition faite lors de la journée des investigateurs, nous vous proposons en pièce jointe un courrier type à l'intention du rhumatologue libéral, qui peut être joint au courrier d'hospitalisation pour perfusions de RTX, afin de leur demander le recueil de données minimales (infections, cancer, décès, traitement, et DAS28), ou donné au patient à l'intention de son rhumatologue libéral.

Enfin, si vous n'avez pas réussi à obtenir des nouvelles des patients, ils seront contactés par téléphone par les ARC. Il est donc utile de faire signer par les patients leur consentement éclairé, ce qui permet aussi de les sensibiliser au fait qu'ils participent à un registre de la SFR et du CRI.

#### 5) Comment améliorer la qualité des données ?

Nous faisons le maximum avec Sophie Dupont, chef du projet chez Euraxipharma, les ARC, Isabelle Pane, bioinformaticienne de l'équipe de Philippe Ravaud, et en relisant les photocopies des EIG dans les dossiers pour améliorer la qualité des données. L'exploitation des données par de nombreuses équipes porteuses de projet est également très utile. Malgré toutes ces précautions, et vu la quantité de données, le meilleur garant de la qualité des données ...c'est vous, les investigateurs !

Merci d'accorder quelques minutes aux ARC pour les aider à interpréter les causes d'arrêt du RTX, à retrouver des DAS28 ou des chiffres de gammaglobulines !

Nous allons désormais tenter avec Euraxipharma de favoriser dans la mesure du possible les visites de plusieurs jours dans les centres ayant inclus de nombreux patients pour actualiser l'ensemble des suivis dans les registres AIR, AIR-OR et ORA et vous envoyer ensuite avec Isabelle Pane le résumé des données de votre centre.

Les visites de suivi ont lieu tous les 6 mois environ, sauf pour les centres ayant inclus un faible nombre de patients, où l'intervalle peut aller jusqu'à 12 mois.

En raison du travail important que représente le suivi de plus de 3600 patients dans les registres AIR, AIR-PR et ORA, la Société Française de Rhumatologie a décidé de confier la charge du nouveau registre REGATE à une autre CRO en maintenant sa confiance à Euraxipharma qui collige les données des 3 premiers registres depuis 4 ans.

#### 6) Communications du registre AIR en 2010

EULAR :

**Abstract OP 0047** : Prospective follow-up of rituximab treatment in 2000 patients with refractory rheumatoid arthritis included in the AIR registry : risk factors of severe infections. J.-E. Gottenberg et al

**Abstract FRI 0188** : Efficacy of rituximab on pulmonary rheumatoid nodules : data of 8 patients of the French AIR/PR registry. B. Glace et al

**Abstract THU 0276** : Safety and efficacy of rituximab in non HCV cryoglobulinemia vasculitis : prospective data from French AIR registry. B. Terrier et al,

**Abstract THU 0308** : Efficacy and tolerance of rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Data of 30 patients from the AIR registry. M. Couderc et al

#### **ACR** :

**Abstract 917** - Efficacy and Tolerance of Rituximab in Refractory Idiopathic Inflammatory Myopathy. Data of the AIR Registry. M. Couderc et al

**Abstract 1693** : Safety and Efficiency of Rituximab in Juvenile Dermatomyositis: A Series of Eight Cases from the French AIR Registry. B Bader-Meunier et al

**Abstract 1790** : Assessment of Real Life Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Predicting Factors of the Therapeutic Maintenance and Demonstration of a Corticosteroid Sparing Effect in the Autoimmunity and Rituximab Registry. J E Gottenberg et al

**Abstract 1810** : Efficacy of Rituximab on Pulmonary Rheumatoid Nodules: Data of 10 Patients from the French AIR/PR Registry. B Glace et al

**Abstract 1893** : Efficacy of Rituximab in Primary Sjogren's Syndrome with Peripheral Nervous System Involvement: Results from the French AIR Registry. A Mekinian et al

**Abstract 1894**: Efficacy of Rituximab in Primary Sjogren's Syndrome with Central Nervous System Involvement: Results from the French AIR Registry. A Mekinian et al

**Abstract 2042** : Safety and Efficacy of Rituximab in Non-Viral Cryoglobulinemia Vasculitis: Prospective Data from the French AIR Registry. B Terrier et al

#### **SFR** :

**Abstract O29** : Tolérance à court terme de l'abatacept et du rituximab chez les patients ayant un antécédent de cancer : données des registres SFR ORA et AIR-PR. JE. Gottenberg et al

**Abstract Ma.92** : Efficacité du RTX en pratique courante au cours de la PR : facteurs prédictifs de maintenance thérapeutique et effet d'épargne cortisonique dans le registre SFR Autoimmunité et rituximab. JE. Gottenberg et al

**Abstract Ma.113** : Tolérance et efficacité du rituximab dans le traitement de la dermatomyosite juvénile : série de 9 cas du registre français AIR (Autoimmunity and rituximab registry). B. Bader-Meunier et al

**Abstract O136** : Efficacité et tolérance du rituximab dans les myopathies inflammatoires réfractaires de l'adulte : les données du registre AIR. M. Couderc et al

**Abstract Me.49** : Efficacité du rituximab sur les nodules pulmonaires rhumatoïdes : données de 10 patients du registre français AIR PR. B. Glace et al

**Abstract Me.125 :** Seule une minorité de patients traités par rituximab (RTX) pour une polyarthrite rhumatoïde (Pr) en pratique quotidienne auraient pu être inclus dans les essais contrôlés : données du registre AIR-PR. R Seror et al

## **7) Publications du registre AIR en 2010**

### **- Facteurs prédictifs d'infections sévères dans AIR-PR :**

*Risk Factors for Severe Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab Registry. Gottenberg JE, Ravaut P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Godeau B, Guillevin L, Le Loët X, Hachulla E, Schaeffer T, Sibilia J, Baron G, Mariette X; Autoimmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2625-32.*

### **- Tolérance et efficacité du RTX au cours du lupus érythémateux systémique**

*Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. Terrier B, Amoura Z, Ravaut P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, Bonnet C, Cacoub P, Cantagrel A, de Bandt M, Fain O, Fautrel B, Gaudin P, Godeau B, Harlé JR, Hot A, Kahn JE, Lambotte O, Larroche C, Léone J, Meyer O, Pallot-Prades B, Pertuiset E, Quartier P, Schaeffer T, Sibilia J, Somogyi A, Soubrier M, Vignon E, Bader-Meunier B, Mariette X, Gottenberg JE; Club Rhumatismes et Inflammation. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2458-66.*

### **- Rituximab et spondylarthropathies**

*Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. Nocturne G, Dougados M, Constantin A, Richez C, Sellam J, Simon A, Wendling D, Mariette X, Gottenberg JE. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):471-2*

### **-Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non VHC par RTX**

*Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, Combe B, de Jaureguiberry JP, Meyer O, Schaeffer T, Somogyi A, Tricot L, Zénone T, Ravaut P, Gottenberg JE, Mariette X, Cacoub P. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Dec;62(12):1787-95. doi: 10.1002/acr.20318*

## 8) Liste des centres du registre AIR-PR (nombre de patients)

CHU Strasbourg : Rhumatol. et Médecine Int. (77)	CHU Tours (19)
CH Roubaix (4)	CHU Nantes (49)
CH Kremlin Bicêtre (30)	CHD Les Oudairies (5)
CH Le Havre (10)	CH Mulhouse (19)
CHU Marseille (55)	CHU St Etienne (57)
CH Belfort (19)	CH Avicenne (6)
CHI R Ballanger (7)	CHU Caen (34)
CHR Orléans (23)	CH Cochin (125)
CHU de Grenoble Sud (48)	CHRU Montpellier (163)
CHU Poitiers (12)	CHU Angers (12)
CHU Bordeaux (63)	CHU Jean Verdier Paris (6)
CHU Dijon (24)	CHRU de Lille (146)
CHU Clermont Ferrand (41)	CHU Lyon (102)
CH La Rochelle (3)	CHU Bichat (70)
CHU Limoges (52)	CH Belfort (17)
CHU Toulouse (65)	CH Chartres (1)
CH Henri Mondor (13)	CH Le Mans (15)
CHI Annemasse-Bonneville (6)	CHU de Besançon (15)
CHU Dijon (22)	CHU Rouen (19)
Polyclinique de Riaumont-Liévin (22)	Polyclinique St Claude (13)
CH Ambroise Paré (15)	CH Aix les Bains (17)
CHU St Antoine (20)	CH Laon (5)
GH La Pitié Salpêtrière (35)	CH Cannes (10)
CH Valence (33)	CH Gilles de Corbeil (14)
CH Pontoise (27)	CHU Amiens (17)

GH Diaconesses (5)

CH Draguignan/Fréjus (6)

CH Lariboisière (16)

CHC de Colmar (9)

Polyclinique de Picardie-Amiens (7)

CHU Nancy (52)

CH St Louis (1)

CH Bret. Loire Atlantique (4)

CHU Toulouse (1)

CHU Reims (4)

CHPG de Monaco (19)

CHR Thionville (3)

Institut Mutuel Montsouris (5)

CH Saint Jean Luz (6)

HIA Sainte Anne – Toulon (7)

CH de Dreux (6)

CHU Reims (20)

CHU Nice (37)

CH Le Mans (4)

CHU Rennes (16)

CH Louis Mourier (3)

GH Hôtel Dieu –Paris (8)

CH de Briey (7)

CHI Créteil (1)

CH Agen (4)

HIA Legoues – Metz (1)

CH de Valenciennes (15)

CHG Brive (3)

CH de Châteauroux (8)

CHU PZ. Quitman (8)

CHBS de Lorient (8)

CH FME Bron (1)

## 9) Liste des centres/investigateurs du registre AIR (nombre de patients)

CHU Toulouse (13)	CHU Amiens (7)
CH La Pitié Salpêtrière (56)	CHI St Germain en Laye (2)
CHU St Etienne (7)	CHPG de Monaco (3)
CH Le Havre (5)	CH Avicenne (26)
CHU Dijon (1)	CHU Nantes (3)
CH Mulhouse (1)	CHI R Ballanger (2)
CHU St-Etienne (6)	CHU de Grenoble Sud (5)
CHU Tours (2)	CHR Orléans (8)
CHU Bordeaux (29)	CHU de Limoges (6)
HIA Sainte Anne – Toulon (13)	CHU Robert Debré (2)
CH Laon (1)	CH Cochin (48)
CH Le Mans (1)	CH Lariboisière (2)
CH Louis Mourier (1)	CHU Rouen (1)
CH La Rochelle (2)	CHU Niort (1)
CHU Nantes - Hôtel Dieu (5)	CH Pontoise (12)
CH Gilles - Corbeil (2)	CHU St Antoine (3)
CHU Marseille (35)	CHRU Lille (35)
CHU Limoges (1)	CHU Côte de Nacre – Caen (3)
CH Valence (4)	CHU Clermont Ferrand (7)
CHU de Besançon (1)	CH Hôtel Dieu Lyon (1)
CHU Lille (1)	CH de Valenciennes (4)
CHU Toulouse (7)	CH Civil Colmar (5)
Hôp. centre du Dr Bodemer-Skandalis (2)	CHR Metz (16)
CHU Jean Verdier Bondy (31)	CHU Ambroise Paré (2)
CHU Nice (4)	CHU P Z. Quitman (3)
CHU Strasbourg : Rhumatologie (19)	CHU de Reims (17)

CH Kremlin Bicêtre (38)

GHU Bichat (14)

GH Trousseau (2)

CHU Lyon (23)

CH FME Bron (5)

CHRU Montpellier (26)

Institut Mutuel MONTSOURIS (1)

CH St Louis (3)

CH Foch médecine interne (13)

CH de Chambéry (1)

Polyclin. de Riaumont, Liévin (2)

CH Le Mans (2)

CH Henri Mondor (5)

CHU Grenoble (3)

CH Necker (12)

CHU Grenoble (2)

CHU Nancy (1)

CHU Strasbourg : Médecine Interne (12)