



■ Lettre d'information - Newsletter n°5 - Septembre 2009

Un succAIR collectif : 2500 patients dans le registre dont plus de 2000 avec polyarthrite rhumatoïde et des premiers résultats passionnants !

Edito

Depuis juin 2009, l'objectif d'inclure 2000 patients ayant une PR a été rempli grâce aux efforts de tous. Le conseil scientifique du registre a décidé d'arrêter les inclusions des patients ayant une PR pour privilégier le suivi de ces patients, l'amélioration de la qualité des données du registre et limiter les données manquantes. Nous vous rappelons que nous avons tout fait pour limiter au maximum votre surcroît de travail. Un technicien d'étude clinique formé à la saisie des données dans ce registre viendra dans votre centre remplir les e-CRF. Vous organiserez avec votre secrétariat la sortie des dossiers et validerez les données saisies par le TEC. Nous vous demandons de remplir pour chaque patient une visite au moins 2 fois par an pendant 5 ans, jusqu'à 2014, en faisant de votre mieux pour limiter les perdus de vue. Nous vous enverrons très prochainement, grâce à notre data manager, Isabelle Pane, un nouveau résumé concernant les principales caractéristiques des patients inclus dans votre centre, les perdus de vue, et certaines données importantes que vous pouvez aider les TEC à retrouver.

Les inclusions des autres maladies auto-immunes réfractaires dans le registre AIR se poursuivent, avec plus de 500 patients inclus (134 lupus, 75 Sjögren primitif, 46 myosites, 76 vascularites, 167 autres maladies auto-immunes). **La participation des médecins internistes est maintenant aussi importante, que celle des rhumatologues en terme d'inclusion de patients ayant des maladies auto-immunes autres que la PR.** La négativité de deux essais contrôlés négatifs évaluant le RTX au cours du lupus érythémateux systémique est une raison supplémentaire de colliger les données de tolérance et d'efficacité du rituximab dans les indications hors AMM.

Nous vous résumons les premiers résultats de l'analyse des facteurs de risque d'infection sévère réalisée avec l'aide de notre méthodologiste, Philippe Ravaud. Ces résultats ont été présentés et discutés lors de **la 2e journée du registre AIR**, le 9 septembre, devant une centaine d'entre vous. Ces résultats ont fait l'objet **dun premier manuscrit** en cours de relecture par l'ensemble des membres du conseil scientifique du registre, avant une soumission dans les prochains jours. Tous les investigateurs seront cités et remerciés et apparaîtront sur Pubmed comme co-auteurs, si cela s'avère possible (plus de 100 investigateurs !).

Enfin, la journée du registre a permis, après une actualisation des données du suivi en ouvert des essais cliniques Roche par Tim Shaw, à chacune des équipes porteuses de projet de donner l'état des lieux des **13 projets en cours**, détaillés en dernière partie de cette newsletter. La volonté du Conseil Scientifique est de promouvoir les études cliniques que vous souhaiteriez initier sur l'ensemble des patients inclus dans le registre. **Nhésitez pas à soumettre vos projets** aux membres du Conseil Scientifique dès maintenant, **et avant le 24 octobre 2009**, en utilisant le formulaire joint !

Nous vous remercions encore pour votre participation active à ce projet, gage de son succès.

Pour le Conseil Scientifique:

Xavier Mariette, Philippe Ravaud, et Jacques-Eric Gottenberg

PROMOTEUR DE AIR-PR et de AIR : Société Française de Rhumatologie (pour AIR-PR) et Club Rhumatismes et Inflammation (pour AIR).

COMITE SCIENTIFIQUE : T. Bardin, P. Cacoub, A. Cantagrel, B. Combe, M. Dougados, R.M. Flipo, B. Godeau, J.E. Gottenberg, L. Guillevin, E. Hachulla, X. Le Loët, X. Mariette, P. Ravaud, T. Schaeffer, J. Sibilia, AM Taburet

Facteurs de risque d'infection sévère dans AIR PR

Prévalence des infections sévères

Parmi les 1303 patients ayant une PR et ayant eu au moins une visite de suivi à 3 mois (suivi moyen : 1,2 ans), soit un suivi de 1629 patient/années, 82 infections sévères sont survenues dans les 12 mois suivant une perfusion de RTX, soit 5,0 infections sévères pour 100 patients/année. Ce taux d'infections sévères est comparable à celui observé au cours des essais cliniques (de 1.9 à 5.9 infections sévères/100 patient/années ; 4,25/100 patient/années dans les phases d'extension en ouvert), alors que de nombreux patients du registre AIR auraient été exclus des essais cliniques en raison de leurs antécédents et/ou comorbidités (13% d'antécédents de cancer, 24,6% d'antécédents d'infections sévères).

Délai de survenue des infections sévères

La moitié des infections survient dans les 3 mois après les perfusions. Ce délai pourrait suggérer le rôle de la prémédication par perfusion de méthylprednisolone. Cependant, la survenue précoce des infections sévères après l'introduction d'une biothérapie a également été décrite chez les patients traités par anti-TNF.

Facteurs prédictifs d'infection sévère

En analyse univariée, l'âge, les signes extra-articulaires, l'atteinte pulmonaire chronique et/ou l'insuffisance cardiaque, le nombre d'anti-TNF avant RTX, la dose de corticoïdes, l'hypogammaglobulinémie avant RTX <6g/l, l'hypoIgG avant RTX <6g/l, sont associées de manière significative aux infections sévères. En analyse multivariée, seuls les signes extra-articulaires, l'atteinte pulmonaire chronique et/ou l'insuffisance cardiaque, et l'hypoIgG avant RTX <6g/l, restent associés au risque d'infection sévère.

Le risque d'infection sévère augmente avec l'âge, la présence de signes extra-articulaires, et la corticothérapie orale au cours de la PR. Aucune donnée de la littérature n'est disponible concernant l'association entre hypo-IgG et infections puisque l'IEPP ou le dosage pondéral des immunoglobulines ne sont généralement pas réalisés. La proportion de patients ayant eu des traitements répétés et des dosages d'immunoglobulines est encore insuffisante pour étudier l'association entre hypogammaglobulinémie **après** RTX et infections sévères, jamais étudiée dans la vraie vie. Pour pouvoir répondre à cette question cruciale pour nos patients, **pensez à doser les immunoglobulines avant traitement et retraitement (s) par RTX, comme la SFR et le CRI le recommandent** et aidez les attachés de recherche clinique d'Euraxipharma à retrouver ces données précieuses dans vos dossiers.

Concernant la vaccination anti-pneumococcique également recommandée par la SFR et le CRI, nous avons décidé de recueillir cette donnée dans le cahier de recueil électronique.

Projets en cours

- anti-TNF après RTX (A Remy, B Combe)
- Le registre AIR-PR et critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques rituximab (R Seror, P Ravaut)
- Psoriasis et RTX (P Claudepierre)
- Chirurgie et RTX (J Sellam, D Wendling)
- RTX et poumon rhumatoïde (B Glace et M Soubrier)
- Efficacité des retraitements par RTX selon la réponse au 1er cycle

(R Seror et X Mariette)

- RTX dans les indications pédiatriques (B Bader-Meunier)
- RTX et lupus érythémateux systémique (B Terrier)
- RTX et atteinte pulmonaire du syndrome de Sjögren primitif (C Picard, A Tazi)
- RTX et vascularite rhumatoïde (X Puéchal)

- RTX et myosites (M Couderc, M Soubrier)
- RTX et vascularites à ANCA (A Neel, C Pagnoux)
- RTX et vascularites cryoglobulinémiques (B Terrier, P Cacoub)

Appel à nouveaux projets

Télécharger le dossier ici

Nous avons rappelé lors de cette 2e journée du registre les **modalités d'appel à projet** :

- Deux fois par an
- Formulaire spécifique, disponible sur le site du registre (www.air-cri.org) et en pièce jointe
- Envoi par mail à la SFR (sfr@rhumatologie.asso.fr et/ou aux membres du conseil scientifique)

Les critères de jugement des projets dont le reviewing sera réalisé par 2 membres du Conseil Scientifique tirés au sort sont les suivants :

- Faisabilité (présence des données dans le CRF et dans les dossiers des patients)
- Intérêt scientifique
- Absence de conflit avec le critère principal (tolérance & efficacité du RTX en pratique courante) ou avec d'autres études en cours

L'analyse statistique pourra être réalisée, avec son accord, par le Pr Ravaud, ou par un autre statisticien.

Le premier et le dernier rang d'auteur reviennent à l'équipe qui porte le projet.

Nous attendons donc vos projets !

Date limite de soumission pour cet appel à projet : 24 octobre 2009

Comment inclure vos patients dans AIR (les inclusions dans AiR-PR étant achevées)?

Il s'agit d'une étude observationnelle, par conséquent vous décidez vous-même des modalités de suivi des patients (rythme des consultations, suivi en milieu hospitalier ou libéral, examens complémentaires).

Cependant, il est très important de constituer une base de données commune à partir du suivi "dans la vraie vie" des patients inclus, pendant une durée de 5 ans. C'est pourquoi nous demandons que soit remplie une visite de suivi au moins 2 fois par an, dont les données seront saisies par les techniciens de recherche clinique dédiés au Registre.

Pour que votre centre participe à AIR, il suffit de contacter Jacques-Eric GOTTENBERG, jacques-eric.gottenberg@chru-strasbourg.fr ou Xavier MARIETTE, xavier.mariette@bct.aphp.fr Un attaché de recherche clinique (ARC) de la société Euraxipharma prendra RDV pour venir saisir rapidement les données de vos patients. Pour garantir la qualité des données saisies, nous vous demandons de lui accorder 15 minutes à la fin de sa visite pour valider les données et répondre à ses questions éventuelles.

Nous vous rappelons que les mêmes TEC peuvent saisir vos dossiers dans AIR et dans ORA. Il se peut qu'il y ait un petit délai avant l'intervention du TEC car ils sont actuellement très sollicités pour ces 2 registres. Cependant, si ce délai vous paraît anormal, n'hésitez pas à nous contacter. Les ARC doivent pouvoir intervenir rapidement. Restons mobilisés !

Société Française de Rhumatologie
Siège Social : 80, rue de l'Abbé Groult - 75015 PARIS
Tél. : 01.42.50.00.18 - Fax. : 01.42.50.10.68