HOPITAL FOCH

PROTOCOLE D'ETUDE SUR DONNÉES

Référence Foch : HJ-2018-04

Description et devenir à long terme des patients atteints de leucémie chronique à éosinophilies avec réarrangement FIP1L1-PDGFRA : étude « FIPEO »

Version n° 2 –01/10/2018

RESPONSABLE DE LA RECHERCHE	**Pr Jean-Emmanuel Kahn**	**Date & Signature** 19/10/2018

Les informations de ce document sont confidentielles et ne peuvent être diffusées sans l'autorisation du responsable de la recherche

AUTORISATIONS

Comité d'éthique consulté ?	☐ **Oui :** - **Nom du Comité d'éthique** - **Date de la session : xx/xx/xxxx**
	X Non
Autorisation CNIL **Engagement à la méthodologie de référence MR004**	**Date d'engagement à la MR004 : 30/07/2018**

COMITE DE REDACTION	Julien Rohmer, Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes Dr Matthieu Groh, Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes

COORDONNEES UTILES	
Statisticien	Dr Matthieu Groh, Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes
Autre service médical	Attaché de Recherche Clinique du CEREO Foch Correspondants du CEREO – Réseau Eosinophile
...	

TABLE DES MATIERES

1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET 4
1.1 Contexte scientifique 4
1.2 Expériences pré-clinique et clinique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
1.3 Rationnel de l'étude 4
2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE 5
2.1 Population concernée 5
2.2 Objectifs de l'étude 5
3 SELECTION DES PATIENTS 6
3.1 Critères d'inclusion 6
3.2 Critères de non-inclusion 6
4 DESCRIPTIF DE LA RECHERCHE 7
5 GESTION DES DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES 8
5.1 Gestion des données de la recherche 8
5.2 Analyses statistiques 8
6 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES 9
7 PROPRIÉTÉ DES DONNÉES ET RÈGLES DE PUBLICATIONS 10
8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 11
9 ANNEXES ..... **Erreur ! Signet non défini.**
9.1 Note d'information et Formulaire d'opposition ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET

1.1 Contexte scientifique

L'étude des syndromes hyperéosinophilique (SHE) a permis d'individualiser des groupes de pathologies ayant des mécanismes physiopathologiques, une épidémiologie, une clinique et une évolution différentes. Décrit en 2003, le gène de fusion *FIP1L1-PDGFRA* est issu d'une délétion de 800 kb sur le chromosome 4[4]. Ainsi, la leucémie chronique à éosinophiles associée à un réarrangement FIP1L1-PDGFRA (LCE F/P+) est classée parmi les SHE dit « clonaux » d'après la classification proposée en 2012 par un groupe de travail coopératif international (ICOG-EO) sur les maladies à éosinophiles[1] et dans le groupe des néoplasies myéloïdes avec réarrangement de PDGFRA dans la classification des néoplasies myéloïdes proposée par l'OMS en 2016 [2]. Elle représente environ 10% des patients suivis pour un SHE [3]. On note une très nette prédominance masculine (moins de 10 patientes rapportées dans la littérature) et, bien qu'il s'agisse le plus souvent d'hommes d'âge moyen, il faut signaler la possibilité de cas pédiatriques. L'ensemble des organes habituellement atteints dans les SHE (peau, poumons, tube digestif) peuvent être touchés, mais l'atteinte cardiaque, la splénomégalie et les ulcérations muqueuses semblent plus fréquentes dans ce sous-groupe de patients[5]. Le traitement repose les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), notamment l'imatinib.

1.2 Rationnel de l'étude

La plus grande série publiée à ce jour est celle du centre de référence français des SHE (CEREO) qui avait inclus 44 patients et qui confirmait les caractéristiques cliniques ainsi que l'efficacité remarquable de l'imatinib, même à faible dose, et ce avec un suivi médian de 52 mois. De façon intéressante, le traitement avait pu être arrêté chez 5 patients sans rechute hématologique ni moléculaire mais sans que les modalités d'arrêt ne soient détaillées et avec un recul modéré. Il n'y a pas eu de plus grande série publiée depuis 5 ans et aucun essai thérapeutique prospectif n'a évalué la possibilité d'arrêt de l'imatinib ou l'utilisation de biosimilaires comme c'est le cas dans la leucémie myéloïde chronique (une autre maladie hématologique myéloproliférative chronique).
Plus récemment un travail épidémiologique réalisé au sein du CEREO a permis de recenser l'ensemble des patients (soit 145 patients) Français chez qui un transcrit FIP1L1-PDGFRA a été mis en évidence dans les laboratoires spécialisées effectuant cette recherche (Couteau et al. données non publiées). Cette étude préliminaire a également permis de montrer une stabilité de l'incidence annuelle de la maladie (environ 0.15 cas par million d'habitants par an) sans disparités majeures sur le territoire, et a confirmé la très nette prédominance masculine de la maladie.

2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE

2.1 Population concernée

Patient présentant un réarrangement FIP1L1-PDGFRA mis en évidence par PCR nichée, RQ-PCR ou hybridation in situ, et chez qui le diagnostic retenu est celui de leucémie chronique à éosinophiles associée à FIP1L1-PDGFRA. .
L'identification des patients s'effectuera via les laboratoires de biologie moléculaire effectuant la recherche du transcrit FIP1L1-PDGFRA et via un appel à observations effectuée auprès des correspondants habituels du CEREO, de la Société Nationale Française de Médecine Interne et de la Société Française d'Hématologie.

2.2 Objectifs de l'étude

- Actualiser les données des 44 patients précédemment décrits afin de préciser leur évolution à long terme.
- Recenser les données des patients nouvellement diagnostiqués depuis la première étude du CEREO.
- Décrire précisément l'atteinte cardiaque (données cliniques et paracliniques), qui fait la gravité de cette pathologie.
- Evaluer le risque de transformation en leucémie aigüe à long-terme.
- Etudier les facteurs pronostiques permettant l'arrêt éventuel du traitement par ITK.
- Estimer le risque de rechute à long terme après arrêt du traitement par ITK.
- Evaluer le profil d'efficacité et de tolérance des biosimilaires de l'imatinib dans cette indication.

3 SELECTION DES PATIENTS

3.1 Critères d'inclusion

- ✓ Patient avec un diagnostic de réarrangement FIP1L1-PDGFRA diagnostiqué par PCR nichée, RQ-PCR ou hybridation in situ quelle que soit leur pathologie clinique.
- ✓ Diagnostic de leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFRA selon les classifications en vigueur[1,2].

3.2 Critères de non-inclusion

- ✓ Patients avec une leucémie chronique à éosinophile mais n'impliquant par FIP1L1-PDGFRA (même si un autre réarrangement moléculaire implique PDGFRA).
- ✓ Formulaire d'opposition signé

4 DESCRIPTIF DE LA RECHERCHE

Collection des données cliniques, biologiques usuelles, d'imagerie si réalisées, de biologie moléculaire concernant le diagnostic du réarrangement.

- Caractéristiques démographiques générales
- Enquête clinique ayant menée au diagnostic, délai diagnostic
- Autre(s) pathologie(s) générale(s) associée au SHE
- Atteinte(s) d'organe(s) liée(s) à l'hyperéosinophilie avec notamment recueil des données échocardiographiques et d'IRM en cas d'atteinte cardiaque spécifique.

- Biologiques : Biologie usuelle réalisée dans le cadre de la prise en charge du patient avec notamment
  - Suivi de l'éosinophilie
  - Techniques de biologie moléculaire utilisées pour le diagnostic
  - Autres examens réalisés pour enquête étiologique
  - Acquisition éventuelle de mutations secondaires

- Traitements (dates de début et de fin, modalités, et efficacité parmi les molécules suivantes)
  - Corticoïdes
  - Imatinib (posologies, tolérance, utilisation d'un biosimilaire, arrêt éventuel au cours du suivi, modalités d'arrêt, rechute clinique/hématologique/moléculaire, durée de suivi)
  - Utilisation d'un autre ITK (type, posologies, modalités)
  - Autre traitement utilisé

- Pour chaque molécule, l'évolution sera détaillée selon:
  - l'évolution clinique
  - l'évolution biologique : réponse hématologique complète (PNE <500/mm3) ou partielle (PNE diminués de plus de 50% par rapport aux chiffres initiaux)

- Autres critères de suivi
  - Evolution des atteintes cardiaques au long cours
  - Estimation du risque de transformation en leucémie aigüe au cours du suivi
  - Etude des facteurs prédictifs permettant l'arrêt éventuel du traitement par imatinib au cours du suivi

Le détail exhaustif des informations recueillies est joint avec le protocole.

5 GESTION DES DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES

5.1 Gestion des données de la recherche

Origine et nature des données recueillies

Les données recueillies de manière confidentielle pour chaque patient (détaillées dans le point 4) seront récupérées par les cliniciens en charge du suivi des patients à partir du dossier médical et seront retranscrites sur le formulaire de recueil de données disponible en Annexe 1.

Codage des patients et respect de la confidentialité

L'identification des patients dans la base de données, ou dans tout document lié à la recherche, se fera par un numéro de code, attribué par le responsable de la recherche, ce qui permettra de respecter leur confidentialité.
L'identité des patients n'apparaîtra dans aucune publication ou communication scientifique.
Le dossier médical des patients restera confidentiel et sera consulté uniquement sous la responsabilité de l'équipe de recherche.

Circuit des données codées

Après avoir informé le patient de l'étude, lui avoir remis une lettre d'information, et s'être assuré de sa non-opposition à participer à cette recherche, le responsable de la recherche remplira la base de données de l'étude à partir du dossier médical du patient.
La lettre d'information est disponible en Annexe 2.

Destinataires des données personnelles traitées

Seule l'équipe de la recherche aura accès à la base de données, et aux informations qui y sont mentionnées de manière codée.

Transfert des données en dehors de l'Union Européenne

Il n'est pas prévu de transfert de données en dehors de l'Union Européenne.

5.2 Analyses statistiques

Epidémiologie descriptive usuelle pour l'ensemble de la population étudiée.
Des courbes de survies sans rechute hématologique (avec comparaison des groupes selon la méthode du log-rank) seront effectuées en fonction des différentes modalités d'arrêt de l'imatinib.

6 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

L'étude sera menée en accord avec :

- ✓ Le Règlement relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016)
- ✓ La délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004)

Le responsable de la recherche s'engage à suivre la méthodologie de référence 004 (MR004) éditée par la CNIL dans la délibération n°2018-155 du 3 mai 2018. L'hôpital Foch a signé son engagement à la MR004 en date du 30 juillet 2018.

L'ensemble des patients concernés par cette recherche doivent être informés au préalable de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, et ne doivent pas avoir exprimé leur opposition à cette utilisation.
Dans la situation où les patients n'ont pas été informés au moment de la collecte des données de cette utilisation ultérieure possible (par voie d'affichage dans la salle d'attente, ou via la remise d'un livret d'accueil par exemple), une note d'information spécifique sera rédigée par le responsable de la recherche et sera envoyée aux patients. Un formulaire d'opposition sera joint à cette note d'information, et un délai raisonnable sera proposé au patient pour retourner au responsable de la recherche le formulaire d'opposition complété.

Conformément aux dispositions légales et réglementaires, les patients disposent d'un droit d'accès, d'information et de rectification des données les concernant. Ils disposent également d'un droit d'opposition au traitement de leurs données, y compris des données génétiques et des origines ethniques, qui sont couvertes par le secret professionnel et susceptibles d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Ils peuvent à tout moment décider de s'opposer à l'utilisation de leurs données personnelles. Néanmoins, même s'ils s'y opposent, l'utilisation de leurs données personnelles collectées avant cette opposition reste possible.
Ces droits concernant leurs données s'exercent auprès du responsable de la recherche qui seul connaît leur identité ou directement auprès du Délégué à la protection des données (drci.cnil@hopital-foch.com).

7 PROPRIÉTÉ DES DONNÉES ET RÈGLES DE PUBLICATIONS

Toute information obtenue ou communiquée et tous les résultats et données générés durant l'étude appartiennent au responsable de la recherche, qui peut en disposer librement. La recherche ne peut être le sujet d'aucune communication écrite ou orale sans son approbation.

Toute publication en lien avec cette étude ne pourra être effectuée qu'après validation par le responsable de la recherche.

Les signataires des publications seront désignés par le responsable de la recherche, qui définira les personnes qui ont réellement conduit cette recherche, et qui ont interprété les résultats.

Le nom de l'Hôpital Foch doit apparaitre dans l'adresse des auteurs.

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Valent P, Klion AD, Horny H-P, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):607–612.e9.

2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.

3. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1319–1325.e3.

4. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1201–14.

5. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFRA-Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. Medicine (Baltimore). 2013 Sep;92(5):e1–9.