# PROTOCOLE D'ETUDE SUR DONNÉES

## Référence Foch : HJ-2018-08

**« MAG-Eo » Eosinophilie au cours de la maladie associée aux IgG4**

**Version n° 2 –18/12/2018**

| | | |
|---|---|---|
| **RESPONSABLE DE LA RECHERCHE** | **Dr Matthieu Groh, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, Service de Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes.** | **Date & Signature 18/12/2018** |

Dr Matthieu GROH
Médecine interne
HOPITAL FOCH
40 rue Worth
92151 SURESNES CEDEX
T. 01 46 25 24 16
F. 01 46 25 28 45
N° Finess 92 0000 650
RPPS 10100547578

*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 :**<br>- **Nom du Comité d'éthique**<br>- **Date de la session : xx/xx/xxxx** |
| | **X Non** |
| **Autorisation CNIL**<br>**Engagement à la méthodologie de référence MR004** | **Date d'engagement à la MR004 : 30/07/2018** |

| | |
|---|---|
| **COMITE DE REDACTION** | Mlle Aurore Moussiegt<br>Dr Matthieu Groh<br>Dr Mikaël Ebbo<br>Pr Nicolas Schleinitz |

| **COORDONNEES UTILES** | |
|---|---|
| **Statisticien** | Dr Matthieu Groh |
| **Autre service médical** | Collaborateurs du CEREO - Réseau Eosinophile<br>Collaborateurs du Groupe Français de Recherche sur la maladie à IgG4<br>Collaborateurs du Groupe Francophone d'Etude de la Maladie Associée aux IgG4 |
| **...** | |

**TABLE DES MATIERES**


1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET ..... 4
1.1 Contexte scientifique ..... 4
1.2 Expériences pré-clinique et clinique ..... 4
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 ..... 9
5.1 Gestion des données de la recherche ..... 9
5.2 Analyses statistiques ..... 9
6 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES ..... 10
7 PROPRIÉTÉ DES DONNÉES ET RÈGLES DE PUBLICATIONS ..... 11
8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... 12

# 1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET

## 1.1 Contexte scientifique

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) s'associe dans 30 à 40% des cas à une hyperéosinophilie [1,2], possiblement favorisée par la polarisation de type Th2 du système immunitaire rencontrée au cours de la MAG4.

L'origine atopique de cette hyperéosinophilie et incertaine, et celle-ci pourrait au contraire être liée à d'autres mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la physiopathologie de la MAG4 : expansion clonale de lymphocytes T CD4 cytotoxiques, activation des lymphocytes T follicular helper de type 2 [3,4].

## 1.2 Expériences pré-clinique et clinique

Certains patients ayant une MAG4 peuvent présenter une hyperéosinophilie majeure, symptomatique, pouvant ainsi retarder le diagnostic et la prise en charge thérapeutique spécifique de la MAG4 (avec notamment, en cas de corticodépendance, l'instauration du rituximab, qui n'est pas une molécule prescrite habituellement dans le cadre des pathologies associées à une hyperéosinophilie).

Une étude préliminaire canadienne sur de faibles effectifs suggère qu'il existe un possible chevauchement entre la MAG4 et le SHE dans son variant lymphoïde (SHE L), certains patients remplissant en effet de manière concomitante les critères de classification des deux entités[5].

## 1.3 Rationnel de l'étude

L'objectif de la recherche est d'étudier les caractéristiques et l'évolution sous traitements des patients atteints de MAG4 et présentant une hyperéosinophilie, dans le but (i) d'identifier des facteurs prédictifs permettant de conduire à un diagnostic plus rapide de MAG4 devant la survenue chez un patient d'une hyperéosinophilie symptomatique inexpliquée, et (ii) d'étudier les facteurs prédictifs de réponse aux traitements proposés.

## 2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE

### 2.1 Population concernée

Population étudiée :
Patients ayant un diagnostic de MAG4 selon le jugement porté par le clinicien et présentant au cours du suivi une hyperéosinophilie > 1G/L.

Populations témoins :
Patients présentant un SHE lymphoïde.
Patients ayant un diagnostic de MAG4 « certaine ou probable » mais sans hyperéosinophilie.

### 2.2 Objectifs de l'étude

Principaux

- Description épidémiologique (notamment le terrain atopique, le % de patients répondant aux critères diagnostiques de SHE et de MAG4), clinique, biologique, histologique et de la réponse aux traitements d'une large cohorte de patients avec une MAG4 et une hyperéosinophilie au.
- Comparaison des caractéristiques des patients MAG4-Eo avec 2 autres populations de patients : (i) MAG4 sans hyperéosinophilie ; (ii) SHE L.
- Proposition d'un algorithme thérapeutique pour les patients avec une MAG4-Eo.

Secondaires
Rapporter des cas cliniques de patients répondant à la fois aux critères de classification de MAG4 et de SHE (introduction et partie préliminaire du travail).

# 3 SELECTION DES PATIENTS

## 3.1 Critères d'inclusion

- ✓ Patient ayant une MAG4 selon les critères diagnostics en vigueur[6] et/ou des critères diagnostics d'atteinte d'organe spécifiques en vigueur[7,8,9,10,11]
- ✓ hyperéosinophilie >1G/L au cours du suivi (pendant plus de 4 semaines ou bien nécessitant l'initiation immédiate d'un traitement en raison de son retentissement viscéral).

## 3.2 Critères de non-inclusion

- ✓ Avoir signé un formulaire d'opposition

## 4 DESCRIPTIF DE LA RECHERCHE

Recherche sur données, collectées sur dossier via remplissage d'un CRF dédié à l'étude.
Collecte de :

- Données démographiques :
  - Sexe
  - Age
  - Origine géographique
- Données médicales
  - Antécédents médicaux, chirurgicaux
  - Antécédents atopiques
  - Caractéristiques cliniques : atteintes d'organe liées à l'hyperéosinophilieet à la MAG4, % de patients répondants aux critères de MAG4, % de patients répondants aux critères de SHE.
- Données biologiques :
  - Eosinophilie maximale avant corticothérapie
  - IgE totales
  - B12
  - Tryptase
  - Gammaglobulines totales
  - Sous-classes des IgG (incluant IgG4)
  - LDH
  - CRP
  - ANCA
  - Phénotypage lymphocytaire T avec recherche de population monotypique CD3-CD4+ ou CD3+CD4+CD7- ou CD3+CD4-CD8-TCRab.
  - Clonalité T (BIOMED 2)
- Données thérapeutiques :
  - Dermocorticoïdes
  - Corticoïdes généraux
  - sDMARDs : csDMARDs (MTX, AZA, Ciclosporine...) et tsDMARDs : Imatinib, autres ITK...
  - bDMARDs : omalizumab, mepolizumab, rituximab
  - Peg-IFN
  - Hydrea
  - Autres : JJ, stents, radiothérapie...
- Données de suivi :
  - Pour chaque molecule utilisée :
    - Critères liées à l'hyperéosinophilie : réponse hématologique complète (disparition des signes cliniques et PNE <0,5 G/L) ; réponse hématologique partielle (disparition ou amélioration des signes cliniques, PNE % par 2 par rapport à baseline mais restant > 0,5 G/L ; pas de réponse) ; rémission clinique ou non des atteintes d'organe en lien avec l'hyperéosinophilie.
    - Critères liées à la MAG4 : évolution de l'IgG4-RDRI, évolution du taux d'IgG4 sériques, nécessité de traitements mécaniques (JJ, stents biliaires...)
    - Critères liés à l'atopie : évolution du titre d'IgE sous traitement (quand disponible)

NB : pour les corticoïdes, on détaillera en outre : (i) les rechutes éventuelles lors de la décroissance (dose seuil) ; à l'arrêt ; (ii) nombre de mois cumulés sous traitement.

- Statut à la dernière consultation : décès (+ date et cause), activité MAG4, symptômes liés à hyperéosinophilie.

# 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 seront les suivantes, **si applicables et disponibles dans les dossiers médicaux des patients**.

***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.

***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.

Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et de réponse au traitement seront étudiées dans la population totale et dans différents s/groupes à l'étude: MAG4 sans Eo vs. MAG4-Eo vs. SHE L.

Les caractéristiques cliniques / biologiques de ces 3 s/groupes seront comparées via les tests statistiques usuels (en fonction des effectifs inclus : Fisher/chi2 pour variables qualitatives, et Student/Mann Whitney pour variables quantitatives).

## 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 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] Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. Allergy. 2014;69:269-272.

[2] Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:1444-1452.e6.

[3] Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with

IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:825-838.

[4] Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, et al. T Cell Polarization toward T(H)2/T(FH)2 and T(H)17/T(FH)17 in

Patients with IgG4-Related Disease. Front Immunol. 2017;8:235.

[5] Carruthers MN, Park S, Slack GW, et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. Eur J Haematol. 2017;98:378-387.

[6] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). Mod Rheumatol. 2012;22:21-30.

[7] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas. 2011;40:352-8.

[8] Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:536-42.

[9] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. J Rheumatol. 2010;37:1380-5.

[10] Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011;15:615-626.

[11] Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1343-52.