

**Société Française de Rhumatologie**

**CLUB RHUMATISME INFLAMMATION**

## **COHORTE ESPOIR**

**Etude et Suivi des POLYarthrites Indifférenciées Récentes**

### **Comité de pilotage**

- CHU Brest : Pr A. Saraux
- CHU Montpellier : Pr B. Combe, Pr JP. Daures (coordinateurs)
- CHU Nancy : Pr F. Guillemin
- Paris Bichat : Pr Ph. Ravaud
- Paris Cochin : Pr M. Dougados (trésorier)
- Paris Pitié-Salpêtrière : Dr B. Fautrel
- CHU Rouen : Pr X. Le Loët (trésorier adjoint)
- CHU Strasbourg : Pr J. Sibilial
- CHU Toulouse : Pr A. Cantagrel
- Laboratoire MSD : Dr I. Logeart

### **Coordinateurs régionaux (Investigateurs) :**

- CHU Amiens : Pr P. Fardellone
- CHU Bordeaux : Pr T. Schaeffer
- CHU Brest : Pr A. Saraux
- CHU Lille : Pr R.M. Flipo
- CHU Montpellier : Pr B. Combe
- Paris Bicêtre : Pr X. Mariette
- Paris Bichat : Pr O. Meyer
- Paris Cochin : Pr M. Dougados
- Paris Pitié-Salpêtrière : Dr B Fautrel
- Paris St Antoine : Pr F. Berenbaum
- CHU Rouen : Pr X. Le Loet
- CHU Strasbourg : Pr J. Sibilial
- CHU Toulouse : Pr A. Cantagrel
- CHU Tours : Pr P. Goupille

Version 17 Juillet 2003

## TABLE DES MATIERES

<b>I- CONTEXTE DE LA RECHERCHE ET REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>3</b>
<b>II- OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>11</b>
<b>III- METHODOLOGIE: CONSTITUTION DE LA COHORTE .....</b>	<b>11</b>
<i>A. Nombre de sujets nécessaires .....</i>	<i>11</i>
<i>B. Critères d'inclusion des patients .....</i>	<i>15</i>
<i>C. Critères de non inclusion des patients .....</i>	<i>16</i>
<i>D. Recrutement de la cohorte .....</i>	<i>17</i>
<i>E. Suivi des patients de la cohorte .....</i>	<i>17</i>
<i>F. Constitution des bases de données et collections.....</i>	<i>18</i>
<i>G. Aspects éthiques et réglementaires .....</i>	<i>19</i>
<b>IV- ORGANISATION ET STRUCTURATION DU PROJET COHORTE.....</b>	<b>20</b>
<i>A. Le comité de pilotage .....</i>	<i>20</i>
<i>B. Le centre coordinateur.....</i>	<i>20</i>
<i>C. Les centres de ressources biologiques.....</i>	<i>21</i>
<i>D. Le centre de lecture radiologique .....</i>	<i>22</i>
<i>E. Les centres investigateurs.....</i>	<i>22</i>
<i>F. Le comité scientifique .....</i>	<i>22</i>

Annexe I: Liste des centres

Annexe II: Charte de qualité

Annexe III: Liste des examens biologiques

Annexe IV: Techniques radiographiques

Annexe V: Constitution de la biothèque

Annexe VI: Résumé

Annexe VI: Projets de recherches à partir de la cohorte

## **I- CONTEXTE DE LA RECHERCHE**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent (0,3 à 0,5 % environ de la population française) (1). C'est une maladie grave qui touche principalement la femme entre 40 et 60 ans. Cette maladie poly articulaire est caractérisée par une hyperplasie du tissu synovial, l'afflux articulaire de leucocytes (polynucléaires et cellules mononucléées) vers la cavité articulaire, la destruction progressive du cartilage et des extrémités osseuses de voisinage. Elle s'associe à une inflammation systémique, et à la production d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde, anticorps antifulggrine), ce qui lui confèrent son statut de maladie auto immune.

La PR entraîne un handicap important dès les premières années d'évolution (2-8). Après 10 ans de suivi, 92 % des malades ont une diminution importante de leur capacité fonctionnelle (2), 50 % des malades nécessitent une aide personnelle pour certaines activités de la vie quotidienne (3). La majorité des malades atteints sont obligés d'interrompre leur activité professionnelle moins de 10 ans après le début de leur maladie (4) ou d'adapter leurs conditions de travail à leur handicap (2, 5). La PR entraîne une augmentation de la mortalité avec un ratio standardisé de mortalité variant de 1,68 à 2,30 selon les études (2), ce qui est probablement en partie lié aux effets secondaires des traitements nécessaires. La PR nécessite des traitements agressifs (corticoïdes, méthotrexate, anti-TNF) dont l'efficacité est variable et incomplète (10). Ces traitements uniquement suspensifs ont un effet extrêmement variable d'un malade à l'autre, ou selon le stade évolutif de la maladie. Le pourcentage de malades répondeurs primaires aux différents traitements ne dépasse pas 50 % si l'on utilise des critères stricts (tels les critères ACR 50) (11, 12). De plus, l'effet de ces traitements s'épuise au cours du temps. Malgré des associations de plusieurs traitements de fond, la majorité des malades détruisent leurs articulations et doivent subir de nombreuses interventions chirurgicales. Après 5 ans d'évolution, plus de 15 % des malades ont subi des interventions chirurgicales et 8 % ont une prothèse articulaire (8).

Les coûts engendrés par cette pathologie sont importants et ont été augmentés récemment par l'essor des biothérapies. La PR enfin, est une maladie très hétérogène, avec des formes cliniques relativement bénignes et à l'opposé, des formes sévères qui font toute la gravité de cette maladie.

Aussi, forts de cette revue de la littérature et de la connaissance des publications qui ont porté sur des cohortes de faible durée initiées au cours de la dernière décennie (review in 13), nous savons précisément quelles questions se posent au clinicien qui prend en charge des rhumatismes inflammatoires débutants. Elles se définissent selon quatre approches distinctes:

## **1-Approche diagnostique :**

On sait que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est difficile dans les formes débutantes. En effet, les critères de classification et le diagnostic suspecté par le médecin sont utilisables pour porter le diagnostic après deux ans de suivis mais pas lors de la première consultation (14). En outre, l'utilisation des critères de classification n'est pas faite de la même façon par tous les cliniciens, et ces derniers n'ont pas la même façon de classer les patients qui souffrent de rhumatismes inflammatoires débutants (15). Aussi, une homogénéisation des critères de diagnostic et l'utilisation de critères biologiques standardisés semble souhaitable. Malheureusement, il ne semble pas que la combinaison des examens complémentaires ayant classiquement une utilité pour le diagnostic soit beaucoup plus utiles que la réalisation de deux ou trois d'entre eux (16) lors de la première consultation. En conséquence, la plupart des rhumatologues portent le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde autant par l'exclusion de diagnostics différentiels que par la recherche de signes positifs en faveur de la maladie, ce qui a pour conséquence que les examens complémentaires réalisés sont nombreux, et, en l'absence de consensus, disparates. Ainsi, et comme déjà rapporté lors du Congrès de la Société Française de Rhumatologie du mois de novembre (17), une enquête par questionnaire auprès d'un échantillon représentatif de rhumatologues français a montré que les seuls examens prescrits par presque tous quel que soit le contexte clinique sont la radiographie des mains, la numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-nucléaires (plus de 75% des rhumatologues). Certains autres examens, sans être systématiques, sont demandés par 50% à 74% des rhumatologues (autres radiographies, C Réactive Protéine, enzymes hépatiques, protéinurie) ou 25% à 49% des rhumatologues (HLA B27 lorsque la certitude est faible, anticorps anti-kératine, l'analyse du liquide synovial) alors que les autres examens sont demandés par moins de 25% des rhumatologues (notamment les sérologies virales et le typage HLA DR).

En conséquence, pour répondre à la question du diagnostic et du pronostic des polyarthrites rhumatoïdes, il est nécessaire de constituer non pas des cohortes de polyarthrites rhumatoïdes mais de polyarthrites récentes (moins de six mois est actuellement le délai recommandé) pouvant être ou devenir rhumatoïde, et ensuite de les suivre au moins deux à trois ans avant de séparer celles qui sont ou non devenu d'authentiques polyarthrites rhumatoïdes. Après ce délai, il semble possible de définir le diagnostic aussi bien en se basant sur l'avis du rhumatologue traitant le patient que sur celui d'un groupe d'experts (14).

## **2-Approche pronostique**

On sait aussi qu'il existe des marqueurs pronostiques qui semblent utiles dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est affirmé, mais qu'il faudrait en valider l'utilisation dans un contexte de rhumatisme débutant inclassé. Parmi ceux-ci, on retrouve des marqueurs cliniques, biologiques, génétiques, d'imagerie mais aussi immunohistochimiques.

Parmi les marqueurs biologiques et radiologiques, on retrouve essentiellement la présence d'érosion, le syndrome inflammatoire initial, la présence de facteurs rhumatoïde, et HLA DR4 (18).

Les marqueurs immunohistochimiques pourraient permettre de déterminer quelles molécules sont impliquées chez un patient ou un groupe de patients pour expliquer la présence d'une synovite, son caractère destructeur ou non, son volume (présence d'un pannus plus ou moins épais), l'importance de la vascularisation, et donc d'évaluer de manière prospective la valeur diagnostique et pronostique d'une combinaison de marqueurs, et plus encore de mesurer à l'échelon cellulaire les conséquences d'un traitement de fond. Ainsi, G Cunnane et coll (19) ont étudié la valeur pronostique de l'immunohistochimie synoviale obtenue par biopsie à l'aiguille à l'occasion de la première consultation pour rhumatisme débutant (polyarthrite rhumatoïde n :12, rhumatisme psoriasique n :6, goutte n :1, rhumatisme indifférencié : n :1), et démontré que la membrane synoviale de tous les patients qui ont présenté au moins une nouvelle érosion dans l'année (n :11, dont 10 polyarthrites rhumatoïdes et un rhumatisme psoriasique) exprimaient en hybridation in situ l'ARNm de MMP-1, cathepsine B, et cathepsine L, et ce de manière plus importante que ceux qui n'ont pas présenté d'érosion à la même échéance.

Ces marqueurs pourraient avoir un intérêt dans la décision thérapeutique, le rapport bénéfice/risque de chaque traitement dépendant de la sévérité de la maladie après plusieurs années de recul (nombre d'interventions chirurgicales, handicap...). Cette évaluation paraît aujourd'hui indispensable dans la mesure où des traitements prévenant la destruction articulaire sont disponibles, à un prix qui fait malheureusement discuter de leur possibilité de remboursement.

### **3-Approche épidémiologique et de santé publique**

Très peu de données sont actuellement disponibles en France en terme de qualité de vie et de conséquences socioéconomique de la polyarthrite rhumatoïde. On sait néanmoins que dans les principaux pays industrialisés, le coût global des rhumatismes, intégrant leur prise en charge et que leurs conséquences sociales, est estimé entre 1 et 2,5 % du produit national brut (20), proche de celui des maladies néoplasiques et des maladies cardiovasculaires au Canada et aux

Etats-Unis (21, 22). Pour les soins médicaux et paramédicaux (coûts directs), les estimations oscillent entre 15.000 et 30.000 Francs par patient et par an. La première année de la maladie est souvent l'année la plus coûteuse, notamment en raison des investigations nécessaires pour porter le diagnostic. Par la suite, ces coûts ont tendance à décroître, puis à se stabiliser mais on observe une ré ascension, notamment concernant les coûts indirects, qui correspondent grossièrement aux conséquences sociales et humaines de la maladie (23-26).

Il importe donc d'évaluer le coût direct et indirect de la maladie et ses conséquences sur la qualité de vie selon les soins médicaux et chirurgicaux, et selon les examens complémentaires définis comme étant nécessaires [le nombre et donc le coût des examens complémentaires utilisés à visée diagnostique étant actuellement éminemment variable selon les rhumatologues (17)]. Les indices de qualités de vie actuellement validés peuvent permettre une telle approche de façon simple (27-32)

#### **4-Approche pharmacogénomique et thérapeutique**

Les études pharmacogénomiques prennent une place de plus en plus importante au cours des affections chroniques, dans la mesure où elles pourraient permettre d'analyser l'influence de l'information génétique dans la variabilité de la réponse aux traitements et de leur toxicité (33-45). Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la décision thérapeutique mettant en balance des notions de coût-sévérité et bénéfice-risques, tout particulièrement dans les formes débutantes, il particulièrement logique d'envisager une telle approche.

Cette approche justifie obligatoirement un suivi régulier et prolongé pour avoir des données évolutives après plusieurs années d'évolution, au moins dans le groupe de patients pour lequel le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été retenu.

1. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A et coll. Survey of rheumatoid arthritis and spondylarthropathy in Brittany. *J Rheumatol.* 1999;26:2622-2626
2. Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G. et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984;27:864-872.
3. Dellhag B., Bjelle A. A five-year followup of hand function and activities of daily living in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* 1999;12:33-41.
4. Wolfe F., Hawley D.J. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis :Work disability : a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol.* 1998;25:2108-2117.

5. Kvalvik A.G., Jones M.A., Symmons D.P. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:29-37.
6. Barrett E.M., Scott D.G., Wiles N.J., Symmons D.P. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease : a UK community-based study. *Rheumatol.* 2000;39:1403-1409.
7. Jantti J., Aho K., Kaarela K., Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis : a 20 year study. *Rheumatology.* 1999; 38:1138-1141.
8. Fex E., Larsson B.M., Nived K., Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol.* 1998; 25:44-50.
9. Young A., Dixey J., Cox N. et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives ? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology.* 2000; 39:603-611.
10. Galindo-Rodriguez G., Avina-Zubieta J.A., Russell A.S., Suarez-Almazor M.E. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol.* 1999; 26:2337-2343.
11. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-259.
12. Markham A., Lamb H.M. Infliximab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2000;59:1341-1359.
13. Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Prost P, Le Goff P. The nosology taxonomy of recent onset arthritis: the experience of early arthritis clinics. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:354-365
14. Saraux A, Berthelot JM, Le Henaff C, Chales G, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the 1987 ACR criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and to classify these patients two years later. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2485-2491.
15. Berthelot JM, Klarlund M, Mc Gonagle D, Bernelot-Moens HJ, Calin A, Harrison B, Schumacher R, Kaarela K, Drosos Aa, Hüselmann JL, Koh WH, Konttinen YT, Punzi L, Tanimoto K, Williams HJ, Wolfe F, Zerbini CA, Saraux A. Lessons from an international survey of paper cases of 10 real patients from an early arthritis clinic. *J Rheumatol.* 2001;28:975-981

16. Saraux A, Berthelot JM, Le Henaff C, Mary JY, Chales G, Thorel JB, et al. Value of Laboratory Tests for Diagnosing Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care*. 2001, in press.
17. Saraux A, Maillefert JF, Fautrel B, Flipo RM, Guillemin F, Kaye O, Lafforgue P, Botton E and the Club Rhumatisme et Inflammation. Laboratory and imaging studies used by French rheumatologist to determine the cause of recent-onset polyarthritis without extra-articular manifestation. *Ann Rheum Dis*. 2002; in press
18. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1736-1743
19. Cunnane G, Fitzgerald O, Hummel KM, Youssef PP, Gay RE, Gay S, Bresnihan B. Synovial tissue protease gene expression and joint erosions in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1744-1753
20. March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1997;11:817-34.
21. Badley EM. The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher. *J Rheumatol*. 1995;22:204-206.
22. Guillemin F. Les incapacités et les conséquences des maladies rhumatismales. *Le Journal de l'AFLAR 1998 (Suppl)*;98: 3-6.
23. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:781-90.
24. Gabriel SE, Crowson CS, Champion ME, O'Fallon WM. Direct medical costs unique to people with arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:719-25.
25. Lanes SF, Lanza LL, Radensky PW, Yood RA, Meenan RF, Walker AM, et al. Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting: the importance of drug and surgery costs. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1475-81.
26. Van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Schrijvers AJ, Heurkens AH, Haanen HC, Bijlsma JW. Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years : a cost-of-illness study. *Rheumatology*. 1998 ;37:837-47.
27. Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde. Adaptation française du HAQ. *Rev Rhum*. 1991;58:459-465
28. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Gezail M, Bregeon C, Sany J and the french quality of life in rheumatology group. The AIMS2-SF: A short form of the arthritis impact measurement scales 2. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1267-1274
29. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. The Health Institute: Boston, Mass, 1993



30. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1013-23.
31. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the general health questionnaire. *Psychol. Med.* 1979;9:139-145
32. Pariente PD, Challita H, Mesbah M, Guelfi JD. The GHQ-28 questionnaire in French : a validation survey in a panel of 158 general psychiatric patients. *Eur Psychiatry.* 1992;7:15-20
33. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503.
34. Perou, C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747
35. Innocenti F., Iyer L., Ratain M.J. Pharmacogenetics. A tool for individualising antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:315-325.
36. Caraco, Y. Genetic determinants of drug responsiveness and drug interactions. *The Ther Drug Monit.* 1998;20:517-524.
37. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics : translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286:487-491.
38. Roses A.D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature,* 2000. 405:857-865.
39. Bumol T.F., Watanabe A.M. Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *JAMA.* 2001;285:551-555.
40. Nakashima-Matsushita N., Homma T., Yu S. Selective expression of folate receptor beta and its possible role in methotrexate transport in synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1609-1616.
41. Borst P., Evers R., Kool M. et al. A family of drug transporters : the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer.* 2000;92:1295-1302.
42. Godfrey C., Sweeney K., Miller K. et al The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:369-376.
43. Wall A.M., Gajjar A., Link A. et al Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2000;14:221-225.
44. Martinez A., Fernandez-Arquero M., Pascual-Salcedo D. et al. Primary association of tumor necrosis factor-region genetic markers with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1366-1370.

45. Barton A., John S., Ollier W.E.R. et al. Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. *Arthritis Rheum.* 2001;44 :61-65.

## II- OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

**L'objectif principal** est de constituer une cohorte multicentrique française d'arthrites débutantes (évoluant depuis moins de 6 mois) servant de base de donnée pour des études d'ordre diagnostique, pronostique, médico-économique, et pathogénique.

**Les objectifs spécifiques** sont d'ordre diagnostique, pronostique, médico-économique, et pathogénique et sont présentés en annexe VI. En bref :

- **Diagnostic:** Cette étude doit permettre la détermination de la meilleure combinaison de tests cliniques, biologiques, radiographiques et immunogénétiques pour porter le plus tôt possible le diagnostic de PR, afin de permettre un traitement précoce.
- **Pronostic:** Parallèlement, l'étude de nouveaux facteurs biologiques, génétiques ou sociologiques utiles au pronostic des polyarthrites débutantes doit permettre de coupler au diagnostic précoce un pronostic, de façon à produire des résultats généralisables à l'ensemble des rhumatismes débutants. En effet, c'est au début de la maladie que l'on souhaite développer une capacité pronostique fine, et agir en fonction de l'identification pertinente des sujets à risques.
- **Etude médico-économique** des polyarthrites débutantes. L'observation de cette cohorte a également pour but de connaître les coûts de la façon la plus précise possible.
- **Approche pathogénique :** La constitution d'une banque biologique de sérum, ADN, cellules sanguines et tissu synovial permettra notamment l'étude du transcriptome et des projets génomiques ainsi que d'autres projets portant sur la physiopathogénie.

**L' objectif secondaire** portera sur l'observation des évènements rares des polyarthrites débutantes et plus particulièrement les effets secondaires rares des traitements grâce à une coopération avec d'autres études de cohortes internationales.

Les études réalisées pour répondre à ces objectifs sont détaillés dans l'annexe VI.

## III- METHODOLOGIE : CONSTITUTION DE LA COHORTE

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective descriptive en population générale adulte de plus de 18 ans et de moins de 70 ans sur échantillons multi-régionaux.

### *A. Nombre de sujets nécessaires*

La constitution d'une cohorte de polyarthrites inflammatoires permet, en créant une base de données issue d'un échantillon représentatif français, de répondre à plusieurs objectifs de recherche. Ces objectifs sont de nature descriptive et pronostique. La contribution de la cohorte à l'acquisition de connaissances nouvelles sera donc appréciée en terme de précision et de puissance statistique.

En présence de ces objectifs multiples, le choix d'un échantillon de 300 polyarthrites inflammatoires suivies pendant 10 ans apporte certaines limites de précision et de puissance, et impose des contraintes de recrutement compte-tenu des évolutions diagnostiques et des pertes de vue au cours du suivi.

#### *Précision et puissance des estimations*

**La précision** de la détection au sein d'une cohorte de 300 sujets d'*événements rares* (toxicité, effets délétères) dont la fréquence serait de 1%, 3 pour mille, 1 pour mille et 1 pour 10000, au risque d'erreur  $\alpha=0.05$  [intervalle de confiance à 95%], serait respectivement :

Incidence	Intervalle de confiance 95%
1 pour 100	0.0094 - 0.0106
3 pour 1 000	0.00265 - 0.00335
1 pour 1 000	0.0008 - 0.0012
1 pour 10 000	0.00004 - 0.00016

**La précision** de l'*estimation des coûts*, dont la distribution suivrait une loi *normale* serait, pour des coûts annuels directs moyens de l'ordre de 1500 € et des coûts annuels indirects moyens de l'ordre de 4500 €, comprise dans les intervalles de confiance suivants :

Coût moyen M	Ecart-type SD	Intervalle de confiance 95%
1500 €	1000	1387 - 1613
1500 €	10000	368 - 2631
1500 €	100000	9816 - 12816
4500 €	1000	4387 - 4613
4500 €	10000	3368 - 5631
4500 €	100000	6816 - 15816

**La précision de l'estimation de ces coûts**, si le *logarithme* de la distribution suivait une loi normale serait comprise dans les intervalles de confiance suivants :

Coût moyen M	Ecart-type SD	Intervalle de confiance 95%
1500 €	1000	0 - 2822
1500 €	10000	0 - 10114
1500 €	100000	0 - 100012
4500 €	1000	1 - 22467
4500 €	10000	0 - 10347
4500 €	100000	0,00 - 100037,42

**La puissance statistique** nécessaire pour mettre en évidence de façon crédible un nouveau facteur pronostique de gravité devrait être de 90%. Cette exigence doit aussi tenir compte de l'intensité du risque relatif ou de la corrélation associée aux facteurs pronostiques déjà connus. Pour les 2 principaux résultats cliniques, le score HAQ pour l'incapacité fonctionnelle et le score de Sharp modifié pour les lésions radiologiques, les facteurs pronostiques les plus importants mis en évidence dans des études de cohorte longitudinales jusqu'alors ont été traités de façon quantitative (régression linéaire multiple) (1) ou qualitative (régression logistique) (2).

Pour mettre en évidence un nouveau facteur pronostique lorsque 3 (ou 4) paramètres pronostiques sont pris en compte en analyse multivariée, 300 sujets permettront d'identifier ce facteur par régression linéaire si sa corrélation avec le critère de jugement (score radio, ou score HAQ) est de  $r=0.1$  à  $0.17$ , ou bien par régression logistique si l'odds-ratio associé à ce facteur de  $1.7$  à  $2.0$ , lorsque 22% des sujets atteignent le niveau de gravité recherché (HAQ > 1).

#### *NOMBRE DE SUJETS A INCLURE*

#### **Prise en compte des perdus de vue :**

Les données de la littérature et l'expérience de cohortes suivies par notre équipe dans des domaines de pathologies très diverses (y compris PR) montre que la perte de vue est de l'ordre de 5 à 8% par an dans les trois premières années (la plus élevée), puis les choses se stabilisent au rythme de 1 à 5%, ce qui conduirait à partir de 300 inclus à un échantillon à 10 ans compris entre 163 et 240 patients (et entre 211 et 252 à 5 ans) ce qui est insuffisant.

En conséquence, pour disposer de 300 patients à 10 ans, il faudrait inclure 375 patients dans l'hypothèse basse (5% de perte de vue dans les 3 premières années, puis 1% dans les années suivantes), et 552 patients dans l'hypothèse haute (8% de perte de vue dans les 3 premières

années, puis 5% dans les années suivantes). L'hypothèse intermédiaire de 6% de perte de vue dans les 3 premières années, puis 3% dans les années suivantes conduirait à inclure 447 patients.

***Prise en compte des incertitudes diagnostiques à l'inclusion :***

Ce nombre est à augmenter du nombre de sujets inclus initialement qui s'avéreront ne pas être des polyarthrites inflammatoires au terme des deux premières années. En considérant qu'il s'agirait de 50% des inclus, il faudrait prévoir le recrutement de 750 sujets dans l'hypothèse basse, 1104 sujets dans l'hypothèse haute, et 894 sujets dans l'hypothèse intermédiaire de perte de vue.

En considérant qu'il s'agira de 30% des inclus, il faut donc prévoir la constitution d'une cohorte de 536 sujets dans l'hypothèse basse, 789 sujets dans l'hypothèse haute, et 639 sujets dans l'hypothèse intermédiaire de perte de vue.

Le chiffre de **800 patients** est retenu pour garantir la validité de la cohorte en tenant compte de ces différents paramètres.

***Références***

1-Guillemain F, Gérard N, Smedstad LM, et al. Prognostic factors of joint destruction in early rheumatoid arthritis: the Euridiss longitudinal study of 318 patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S136

2-Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1736-43.

***B. Critères d'inclusion des patients***

Les critères d'inclusion sont les suivants:

- Patient pour lequel le diagnostic de PR est possible, probable ou certain :

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant, le clinicien peut séparer les patients en quatre groupes :

1-polyarthrite rhumatoïde (diagnostic certain),

2-rhumatisme indifférencié pouvant devenir une polyarthrite rhumatoïde (ce qui inclut les polyarthrites rhumatoïdes possibles ou probables),

3-rhumatisme indifférencié ne pouvant pas devenir une polyarthrite rhumatoïde (rhumatisme inclassé ayant des caractéristiques articulaires ou extra-articulaires incompatibles avec une évolution ultérieure vers une polyarthrite rhumatoïde : erythème noueux, sacroiliite, atteinte rénale...)

4-et autre rhumatisme inflammatoire (pathologie infectieuse ou microcristalline, spondylarthropathie, autre connectivite....).

Seuls les patients des deux premiers groupes seront retenus.

- Patient souffrant d'au moins deux arthrites depuis 6 semaines : Le terme d'arthrite suppose un gonflement articulaire objectivé par l'investigateur. Les deux arthrites doivent être présentes et constatées par l'investigateur au moment de l'inclusion dans l'étude. Elles doivent exister depuis au moins 6 semaines.
- Evolution des arthrites depuis moins de 6 mois : Le patient doit pouvoir répondre sans ambiguïté à la question « à quelle date avez-vous constaté le gonflement des articulations ? » Le délai entre la date donnée par le patient et le jour de l'inclusion doit être inférieur à 6 mois.
- Patient n'ayant jamais reçu ni traitement de fond ni corticoïdes, tout traitement pouvant influencer les données cliniques initiales, au cours des six mois qui ont précédé l'inclusion. Il sera cependant accepté les patients sous traitement de fond quel qu'il soit à condition que ce traitement n'ait pas été engagé depuis plus de 2 semaines. ~~De même, une infiltration intra-articulaire unique pourra être acceptée à condition qu'elle ait été réalisée au moins 6 semaines avant l'inclusion du patient. Une corticothérapie orale pourra ne pas être un critère de non inclusion à condition qu'elle n'ait pas excédé 1 semaine (quelle que soit la dose) et ait été arrêtée au moins 1 mois avant la date de l'inclusion.~~ **De même, une infiltration intra-articulaire unique pourra être acceptée à condition qu'elle ait été réalisée au moins 4 semaines avant l'inclusion du patient. Une corticothérapie orale dans le mois précédent pourra ne pas être un critère de non inclusion à condition qu'elle n'ait pas excédé 2 semaines, à dose moyenne inférieure ou égale à 20 mg/j et qu'elle ait été arrêtée au moins 15 jours avant la date de l'inclusion.**
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

### ***C. Critères de non inclusion des patients***

1. Sujet de moins de 18 ans et de plus de 70 ans
2. Femmes enceintes

3. Patient présentant un rhumatisme inflammatoire débutant répondant à un diagnostic défini autre que PR ou ayant des caractéristiques articulaires ou extra-articulaire incompatibles avec une évolution ultérieure vers une polyarthrite rhumatoïde.

#### ***D. Recrutement de la cohorte***

Le recrutement sera réalisé sur une durée de 18 mois par un réseau de 14 services de Rhumatologie hospitalo-universitaires français (annexe I). Il s'agit des Centres de Recrutement.

Ces centres cliniques auront pour mission principale le recrutement, l'inclusion des malades, le recueil des données cliniques et biologiques, le suivi des sujets.

La qualité des données cliniques est un point fondamental dont l'intérêt est fréquemment méconnu. De la qualité du recueil des données concernant le phénotype des malades, les traitements reçus, les réponses à ces traitements dépendent tous les travaux pouvant être réalisés ultérieurement par les équipes de recherche. Pour s'assurer de cette qualité et maintenir ce niveau de qualité au cours du temps, il a été décidé :

- de limiter le nombre de centres recruteurs et de ne choisir que des centres qui ont déjà travaillé dans le cadre d'essais thérapeutiques multicentriques, d'études épidémiologiques ou génétiques,
- d'élaborer des normes de qualité auxquelles devront répondre les centres cliniques retenus (annexe II),
- de mettre en place des procédures de suivis multiples des malades (contacts par l'intermédiaire des médecins correspondants mais également contacts directs avec les patients).

Le recrutement devra nécessairement s'appuyer sur des réseaux de rhumatologues libéraux.

Les critères de pré-sélection donnés aux rhumatologues libéraux sont :

1. Patient de plus de 18 ans et moins de 70 ans
2. Présentant une atteinte inflammatoire d'au moins 2 articulations
3. Evoluant depuis moins de 6 mois et plus de 6 semaines
4. Sans traitement de fond ni glucocorticoïdes
5. Ne répondant pas à l'évidence à un diagnostic défini autre que celui de PR selon leur pratique médicale habituelle

Pour atteindre les objectifs, chaque centre actif devra inclure 38 patients par an en moyenne pendant 18 mois. Les centres de recrutement devront respecter certaines règles éthiques :



- ils devront être disponibles pour recevoir les patients à la demande des rhumatologues libéraux dans les délais les plus brefs (moins de 2 semaines).
- tous les résultats cliniques, biologiques et radiologiques réalisés au sein du service hospitaliers devront être transmis aussi rapidement que possible au rhumatologue traitant.
- les patients seront suivis par leur rhumatologue référent qui restera libre des décisions thérapeutiques. Les patients pourront éventuellement participer à des essais thérapeutiques. En aucun cas le centre de recrutement n'interviendra sur la conduite à tenir thérapeutique si le patient est suivi par un médecin autre et ne souhaite pas être pris en charge dans le centre hospitalier.

### ***E. Suivi des patients de la cohorte***

Tous les patients seront revus par l'investigateur du centre de recrutement tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année.

Le suivi sera arrêté pour chaque patient qui satisfera à un autre diagnostic que celui de polyarthrite rhumatoïde à la fois selon l'opinion du clinicien (avec un coefficient de certitude supérieur à 5/10) et selon les critères de l'affection retenue (cf. recueil de critères fourni avec le protocole).

Tous les autres patients continueront à être suivis dans le cadre de la cohorte, qu'ils soient sans diagnostic défini ou étiqueté par le clinicien comme ayant une polyarthrite rhumatoïde.

Une procédure particulière sera mise en place pour limiter au maximum les patients perdus de vue. Ainsi, en cas de non-obtention des données cliniques dans un délai de 1 mois par rapport à la date théorique de visite, le centre coordinateur contactera le centre investigateur pour connaître la raison du retard. Une procédure de contact faisant intervenir successivement le rhumatologue traitant, le médecin généraliste puis le patient lui-même sera engagée par le centre coordinateur.

En cas de déviation de protocole, le comité de pilotage décidera de la poursuite ou non du suivi.

### ***F. Constitution des bases de données et collections***

Pour être adaptée aux différents projets de recherche, la cohorte de patients doit permettre la constitution de différentes bases de données :

1. **Base de données cliniques.** Elle concerne tous les patients. Il s'agit du recueil de l'ensemble des données cliniques pertinentes définies dans le cahier d'observation :

antécédents, pathologies associées, traitements en cours, examen articulaire, examen clinique général, questionnaire de qualité de vie... L'ensemble de ces informations seront recueillies sur le cahier d'observation puis seront saisies sur une base de données informatisée. Les données seront ensuite transmises au Centre Coordinateur.

2. **Base de données biologiques.** Elle concerne tous les patients. Il s'agit de l'ensemble des examens biologiques utilisés pour le diagnostic étiologique et le suivi d'une arthrite. La liste de ces examens (annexe III) est reconnue par l'ensemble des investigateurs qui participent à la constitution de cette cohorte. Ces examens seront réalisés localement par chaque centre hospitalier intervenant dans le recrutement de la cohorte. Ils ne génèrent aucun surcoût hospitalier. Les résultats seront saisis par chaque centre sur une base de données informatisée avant d'être transmis au centre coordinateur.
3. **Base de données radiologiques.** Elle concerne tous les patients. Chaque patient bénéficiera lors du bilan initial d'un cliché thoracique, d'une radiographie des deux mains et poignets de face, des deux avant-pieds de face. Le cliché du bassin ou des sacro-iliaques n'est pas demandé de façon systématique et sa prescription sera laissée au choix de l'investigateur en fonction de l'orientation clinique. Toute autre localisation douloureuse pourra faire l'objet d'un cliché radiologique. Pour le suivi, les clichés porteront systématiquement sur les mains-poignets (cliché de face) et les avant-pieds (cliché de face) chaque année, et éventuellement sur les localisations douloureuses (prescription laissée au choix de l'investigateur). La méthodologie à suivre pour la réalisation des clichés est détaillée en annexe IV.
4. **Collection de sérums, de l'ADN sanguin et de l'ARN sanguin, du liquide synovial et du tissu synovial :** Cette collection sera réalisée conformément à la proposition citée en annexe IV :

**Collection de sérums.** Elle concerne tous les patients et toutes les visites. Chaque centre investigateur devra à l'occasion de chaque visite recueillir un échantillon qui sera aliquoté puis adressé aux centres de ressources biologiques.

**Collection d'ADN.** Elle concerne tous les patients et uniquement à la visite d'inclusion. Pour les patients pour lesquels un diagnostic de PR aura été retenu au terme des 2 premières années de suivi, un nouveau prélèvement sera réalisé à la visite 6.

**Collection d'ARN.** Une congélation brute du matériel cellulaire ou tissulaire sera réalisée localement.

**Collection des liquides synoviaux et des tissus synoviaux.** Elle concerne tous les patients qui ont un épanchement articulaire abordable en ponction et par biopsie. Un

prélèvement du liquide articulaire ou une biopsie du tissu synovial sont parfois nécessaires pour le bilan étiologique d'une arthrite, et son utilisation dans l'avenir pourrait être beaucoup utile qu'elle ne l'est aujourd'hui. Aussi, la biopsie sera proposée systématiquement aux patients qui pourront techniquement en bénéficier. Pour les formes débutantes, ces prélèvements concernent le plus souvent le genou. Outre l'examen anatomo-pathologique qui sera réalisé dans chaque centre hospitalier, un échantillon du liquide articulaire et/ou du tissu synovial sera adressé au centre de ressources biologiques. Une partie des prélèvements synoviaux sera utilisée pour extraction des ARN. Les prélèvements tissulaires restants seront conservés pour étude histo-chimique

### ***G. Aspects éthiques et réglementaires***

Il s'agit d'une étude longitudinale sans bénéfice direct. Cette cohorte de suivi sera réalisée conformément à la loi Huriet du 20 décembre 1988 modifiée et aux textes réglementaires qui la complètent, relatifs à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Le protocole sera soumis au CCPPRB de Montpellier.

La recherche effectuée est une recherche sans bénéfice individuel direct. Elle sera donc effectuée uniquement dans des sites ayant l'agrément pour des recherches de ce type. Pour les mêmes raisons, une visite médicale sera effectuée avant l'inclusion (visite de pré-inclusion).

Toute information concernant les patients restera rigoureusement confidentielle et protégée par le secret médical. Les données recueillies seront rendues anonymes avant d'être enregistrées conformément à la loi Informatique et Libertés. Le traitement informatique des données fera l'objet d'une demande auprès du "comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé" qui siège au ministère de l'enseignement et de la recherche, puis à la CNIL.

Conformément aux dispositions légales du 20.12.1988, une assurance sera contractée pour garantir les éventuels dommages résultant de la recherche. Il convient de souligner que le non respect des conditions légales de la recherche (non consentement des personnes, absence d'avis du comité consultatif, poursuite d'une recherche suspendue ou interdite, absence d'autorisation du centre) sont des clauses d'exclusion de la garantie. La garantie s'étendra sur une période de 10 ans suivant la fin de l'essai. La demande de réparation pouvant suivre d'autres voies que celle de la loi du 20.12.1988, il sera recommandé aux investigateurs d'être titulaires d'un contrat d'assurance responsabilité civile pour leurs activités de recherche.

La constitution des collections d'échantillons biologiques à des fins de recherche génétique sera réalisée conformément à l'article L1131-4 du code de Santé Publique, et la conservation et l'utilisation des tissus et cellules issus du corps humain conformément à l'article L1243-2 du code de Santé Publique.

Les prélèvements congelés ne pourront être utilisés secondairement pour d'autres études sans l'information du patient sur la nature exacte de la recherche et l'obtention de son consentement.

L'étude étant réalisée sans bénéfice direct, une visite médicale sera effectuée avant l'inclusion.

#### **IV- ORGANISATION ET STRUCTURATION DU PROJET COHORTE**

La faisabilité d'un tel projet repose sur :

- la motivation des différents acteurs (en particulier centres de cliniciens recruteurs dont la sélection doit être rigoureuse),
- la qualité des procédures de suivi mises en place par la coordination logistique,
- la complémentarité des compétences des équipes de recherche.

Ceci suppose la mise en place de différentes structures et comités destinés à gérer la constitution de la cohorte et son exploitation.

##### ***A- Le Comité de Pilotage***

Le Comité de Pilotage de la cohorte sera chargé de surveiller le bon fonctionnement de la cohorte. Il sera chargé des aspects logistiques, administratifs et financiers. Il sera particulièrement chargé de gérer le financement progressif des centres cliniques. Le Comité de Pilotage de la cohorte est composé de A. Cantagrel, B. Combe (coordinateur), M. Dougados (trésorier), B. Fautrel, F. Guillemain, X. Le Loët (trésorier adjoint), P. Ravaud, A. Saraux, J. Sibilia, d'un représentant des centres de ressources biologiques, d'un représentant du centre de coordination logistique et d'un représentant du département médical des laboratoires MSD.

##### ***B- Le centre coordinateur***

Le centre coordinateur sera situé à Montpellier sous la responsabilité du Professeur J.P. Daurès, professeur d'épidémiologie à l'Université de Montpellier I et Directeur de l'EA2415 (responsable de l'aspect logistique et statistique) et B. Combe (responsable médical). J.P. Daurès et B. Combe effectueront au minimum une réunion commune par mois.

J.P. Daurès se chargera de la mise au point d'un fichier simple et adapté (probablement sous Access qu'il fournira à chaque centre clinique).

Le centre coordonnateur se chargera :

- du contrôle logique des données
- du contrôle médical des données
- du renvoi de demandes de corrections/validations par fax ou e-mail
- du contrôle de l'évolution des entrées et du suivi
- de l'aide à la saisie des données, chaque centre clinique assurera sa propre saisie informatique des données et le centre coordinateur assurera une aide à cette saisie
- des contacts directs avec le médecin responsable et de l'ARC de chaque centre clinique
- des contacts éventuels directs avec les rhumatologues de ville et/ou les patients
- des rapports intermédiaires pour le comité de pilotage
- de l'analyse permanente de la qualité de la base de données
- de la transmission des données générales après aval du comité de pilotage et du conseil scientifique
- de la transmission de ses propres données à chaque centre clinique, les centres cliniques étant propriétaires de leur propre cohorte.

Le centre coordinateur se chargera également des formalités administratives telles que CCPPRB et CNIL.

Il se chargera d'émettre une « Newsletter » destinée aux rhumatologues libéraux et éventuellement aux patients pour faire état de l'avancement de la cohorte. Pour l'ensemble des frais (notamment informatique), le centre coordonnateur estime nécessaire de prévoir 100 KF pour les deux premières années.

### ***C- Les centres de ressources biologiques***

La gestion des prélèvements (extraction de l'ADN) sera assurée par deux centres de ressources biologiques : d'une part, le laboratoire d'Immunogénétique (Pr ELIAOU) CHRU Montpellier et d'autre part la biothèque de l'hôpital Bichat (J. BENESSIANO, hôpital Bichat,

Paris) dans le respect strict du cahier des charges des collections biologiques rédigé par l'INSERM. Les prélèvements seront adressés par les centres cliniques (selon leur localisation géographique) à l'un ou l'autre des centres de ressources biologiques. Une duplication de ces prélèvements sera réalisée à intervalles réguliers. Les duplicata d'un centre seront transférés dans l'autre centre de ressources afin que chacun des 2 centres conserve l'ensemble de la collection biologique.

#### ***D- Le centre de lecture radiologique***

Les radiographies seront dupliquées puis adressées au centre de collecte radiologique (CHU de Brest). L'organisation du centre de lecture radiologique sera réalisée dans un second temps.

#### ***E- Les centres investigateurs***

Le nombre de centres investigateurs ( $n = 14$ ) a été déterminé en fonction des capacités de recrutement de ceux-ci. Un tel nombre de centres, déjà impliqués dans le recrutement et le suivi de patients atteints de PR, devrait permettre d'obtenir sur une période inférieure à 2 ans, le nombre d'inclusions nécessaires.

X. Le Loët est responsable, aidé de M. Dougados et B. Combe, de l'organisation logistique. Les centres cliniques associés signent un contrat avec la SFR. Une visite sur site est envisagée pour chaque centre, réalisée par l'ARC du centre coordonnateur. Chacun des centres accepte la charte de participation.

L'animation du réseau dans ces différents composants (cliniciens, équipes de recherche) sera réalisée sous des formes diverses : retour d'informations régulier sous forme de lettres d'informations trimestrielles, réunion annuelle réunissant l'ensemble des investigateurs et ultérieurement des chercheurs avec présentation des principales avancées concernant les axes scientifiques étudiés, participation des cliniciens aux comités techniques thématiques et aux publications envisagées.

#### ***F- Le comité scientifique***

Le Comité scientifique est composé des membres du Comité de Pilotage et d'un représentant de chaque centre clinique. Le comité scientifique deviendra actif au moment où l'ensemble

des patients de la cohorte sera inclus, c'est-à-dire 2 ans après l'initiation du travail. Ses missions seront :

1. de lancer par l'intermédiaire de la Société Française de Rhumatologie un appel à projets qui sera ouvert à toutes les équipes de recherche, qu'elles aient ou non participé à la constitution de la cohorte.
2. d'évaluer et de retenir les projets scientifiquement pertinents par les équipes les mieux à même de réaliser le travail. En cas de projets similaires par des équipes différentes, le conseil scientifique pourra proposer des collaborations entre ces équipes.
3. de suivre l'évolution des travaux engagés par une analyse d'un rapport d'activité annuel et recueil des publications.

### ***G- Promotion de la cohorte***

La Société Française de Rhumatologie est le promoteur de la cohorte.

Il est aujourd'hui impossible de définir avec précision les projets de recherche qui seront développés compte tenu de l'évolution prévisible des connaissances sur les 2 à 3 ans à venir. C'est pourquoi la constitution de la cohorte doit être réfléchie pour permettre une diversité importante de recherches qui concernent aussi bien l'épidémiologie, la clinique, la génomique, la thérapeutique.

## ANNEXE I

<p><b>LISTE DES CENTRES HOSPITALIERS PARTICIPANTS A LA CONSTITUTION D'UNE COHORTE FRANCAISE MULTICENTRIQUE DE POLYARTHRITES RHUMATOIDES DEBUTANTES.</b></p>
---

Amiens (P. Fardellone)  
Bordeaux (T. Schaefferbecke)  
Brest (A. Saraux)  
Lille (R.M. Flipo)  
Montpellier (B. Combe, H. Cholvy-Nicolas)  
Paris-Bicêtre (X. Mariette, F. Desmoulins)  
Paris-Bichat (O. Meyer, G. Hayem)  
Paris-Cochin (M. Dougados)  
Paris-La Pitié (B. Fautrel et B. Banneville)  
Paris-St Antoine (F. Berenbaum, S. Le Gars)  
Rouen (X. Le Loët, O. Vittecoq)  
Strasbourg (J. Sibilia)  
Toulouse (A. Cantagrel)  
Tours (P. Goupille, S. Mammou)



## ANNEXE II

<b>Les 15 engagements de la cohorte « E S P O I R »</b>
---

⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘⌘

1. disposer personnellement d'une autorisation de recherche ou pouvoir effectuer cette étude en un lieu habilité à la Recherche Biomédicale sans bénéfice individuel direct (Centre d'Investigation Clinique) pour les médicaments en rhumatologie, la physiologie et la physiopathologie dans le domaine de la rhumatologie ; l'épidémiologie, la génétique et les tests diagnostiques en rhumatologie.
2. avoir une implication forte et reconnue dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ; disposer d'un recrutement important de patients atteints de PR. Ce recrutement doit porter sur des patients stables sur le plan géographique afin d'avoir un nombre réduit de perdus de vue.
3. avoir une expérience avérée dans la recherche sur la PR au long cours (plusieurs années), qu'il s'agisse d'essais thérapeutiques, d'études épidémiologiques ou de suivi de cohortes  
...
4. s'engager à mettre en œuvre localement tous les moyens nécessaires (travail en réseau, campagne médiatique, ...), aux fins d'assurer une bonne représentativité de l'échantillon des patients recrutés.
5. s'engager formellement à mettre en œuvre et à maintenir pendant toute durée de l'étude, soit au minimum 10 ans, l'ensemble des moyens humains et matériels (stockage temporaire sérum, sang total, liquide et tissu synoviaux ; radiographies de bonne qualité) nécessaire à la bonne réalisation de cette étude. Pour ce faire, disposer au minimum d'une centrifugeuse et d'un congélateur à -80°C.
6. s'engager à informer rapidement le Conseil Scientifique et le Comité de Pilotage, si des difficultés surviennent quelle qu'en soit la nature, aux fins de trouver rapidement une solution.

7. disposer de personnel(s) de recherche clinique (médecin et/ou infirmière et/ou auxiliaire de recherche clinique) dont tout ou partie du temps est spécifiquement dédié à cette étude.
8. disposer de locaux permettant la réalisation de l'étude, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, avec notamment plages horaires de consultations spécifiques, lieu de stockage spécifique des cahiers d'observation ...
9. accepter d'accueillir une visite sur site avant l'ouverture de son centre, par un comité indépendant.
10. accepter d'accueillir une visite sur site, à tout moment de l'étude, et s'engager à mettre à disposition les cahiers d'observation et toute donnée ou renseignement nécessaires à l'étude, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques.
11. s'engager formellement à participer aux réunions de mise en place du projet et aux réunions de suivi.
12. s'engager à transmettre le plus rapidement possible au Centre Coordonnateur National toute donnée ou renseignement nécessaire à l'étude.
13. s'engager à accepter, qu'en cas d'impossibilité d'obtenir certaines informations auprès d'un centre investigateur, le centre coordinateur, après accord du comité de pilotage, entre en contact avec les médecins « traitants » concernés, voire directement avec les patients correspondants.
14. S'engager à ne pas interférer avec le suivi et le traitement des patients qui seront assurés par leur rhumatologue traitant, sauf demande expresse de ce dernier.
15. disposer d'une Association loi 1901 ou d'une structure habilitée à recevoir des fonds dédiés à la Recherche.

Ces engagements feront l'objet d'un contrat signé entre la Société Française de Rhumatologie, d'une part et les investigateurs du centre et le chef de service concerné d'autre part.

## ANNEXE III

### LISTE DES EXAMENS BIOLOGIQUES

#### **Visite d'inclusion :**

*Les examens suivants seront réalisés sauf s'ils ont déjà été pratiqués au cours du mois précédent*

- ✓ Formule numération sanguine, Plaquettes
- ✓ VS, CRP
- ✓ Bilan biologique général (propre à chaque centre hospitalier) comprenant obligatoirement :
  - Créatinine
  - Transaminases,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines
  - Uricémie
  - Fer sérique
  - Cholestérol (Total, HDL, LDL), triglycérides
- ✓ Electrophorèse des protides
- ✓ Anticorps anti-nucléaire (et spécificité en cas de positivité)
- ✓ Facteurs rhumatoïdes de classe IgM (méthode quantitative)
- ✓ Anticorps anti-filaggrine (quelle que soit la technique)
- ✓ Sérologie hépatite B et C
- ✓ Groupage HLA classe I (technique sérologique) et II (technique oligonucléotidique)
- ✓ Tout autre examen utile au diagnostic étiologique en fonction de l'orientation clinique (par exemple : sérologie parvovirus ou Lyme si contexte évocateur).

#### **Visite de suivi :**

*Il s'agit d'examens conseillés mais non systématiques*

- ✓ Formule numération sanguine, Plaquettes
- ✓ VS, CRP
- ✓ Créatinine
- ✓ Transaminases
- ✓ Anticorps anti-nucléaire (et spécificité en cas de positivité)
- ✓ Facteurs rhumatoïdes de classe IgM (méthode quantitative)
- ✓ Anticorps anti-filaggrine (quelle que soit la technique)
- ✓ Tout autre examen jugé utile suivant la situation clinique

## ANNEXE IV

<b>TECHNIQUES RADIOGRAPHIQUES</b>
-----------------------------------

-Les radiographies pourront être numérisées ou non. Si elles sont numérisées, elles devront être fournies avec un facteur d'agrandissement de 100%.

-Elles seront dupliquées de façon à pouvoir en remettre un exemplaire au rhumatologue traitant. Le deuxième exemplaire sera adressé au centre de collection radiologique.

-Sur chaque radiographie devront être notés, au moyen d'une étiquette patient:

- Le numéro du centre,
- le nom de l'investigateur,
- le numéro patient,
- les initiales du patient,
- la date de la radiographie

-La technique radiographique (ci-dessous) devra être respectée et donc jointe à l'ordonnance lorsque le patient ira faire sa radiographie.

### A- Radiographie des mains

- Radiographie:

- Sur un seul film 24X30,
- Les mains étant radiographiées simultanément,
- Centré sur la base des pouces
- Constantes: 55 Kv et 100 ma
- Les cotés droit et gauche étant notés.

-Patient:

- Assis devant la table,
- avant bras posés sur la table,
- Deux mains à plat
- Les deux pouces au contact
- L'index dans l'alignement du radius,
- Doigts discrètement écartés

### B- Radiographie des avant-pieds

Elles seront faites de face et de trois-quart.

La technique radiographique retenue pour les radiographies de face est la suivante:

- Radiographie:

- Sur un seul film 24x30,

- Les deux pieds étant radiographiés simultanément,
  - Centré sur la base des pouces
  - Constantes: 55 kv et 100 ma
  - Les cotés droit et gauche étant notés.
- Patient:
- Assis,
  - Deux pieds à plat au contact.

#### C- Radiographie du bassin

- Radiographie:
    - Centré 2 cm au-dessus de la symphyse pubienne,
    - Incidence antéropostérieure
    - Les cotés droit et gauche étant notés.
- Patient:
- Couché en décubitus dorsal
  - Membres inférieurs en extension et en rotation interne de 15°.

## ANNEXE V

### CONSTITUTION DE LA BIOTHEQUE

#### 1. Les prélèvements sanguins

- Ces prélèvements seront effectués chez tous les patients
- Ces prélèvements comporteront :
- \* 90 ml de sang prélevé sur tube sec de 10ml (soit 10 tubes) destinés à être centrifugés dans chaque site pour obtenir 40 ml de sérum
- \* 45 ml de sang prélevés sur des tubes EDTA de 7,5 ml (soit 6 tubes) pour isoler les PBL

(1) Les tubes EDTA seront envoyés immédiatement à +4°C par un transporteur spécialisé pour permettre à ces tubes d'arriver dans les 24h aux centres biologiques.

(2) Le sérum sera distribué en alicots de 1ml rangés dans une boîte "sérum" et conservée à -20°C, puis envoyé ultérieurement sans décongélation vers l'un des 2 centres biologiques (selon la fréquence de ramassage).

- \* Dans les centres biologiques, ces prélèvements seront traités de la façon suivante :
  - isolement de PBL + neutrophiles (technique à préciser)
  - conservation des cellules dans du DMSO + FCS dans l'azote liquide
- \* L'extraction de l'ADN et de l'ARN à partir de ces cellules congelées est faisable même après une longue conservation, comme le confirme l'expérience préliminaire que nous avons menée. Cette extraction se fera en fonction des futurs projets déposés.
- \* Pour des raisons de facilité de réalisation, l'extraction de l'ADN du sang total pourrait se faire en "flux tendu" par les centres biologiques lors de la réception de chaque prélèvement. L'ADN pourra être conservé sans risque plusieurs années.

#### 2. Les prélèvements synoviaux

##### *2.1. La sélection des patients*

Tous les malades qui pourront être prélevés bénéficieront d'un prélèvement de liquide et/ou de tissu synovial.

Il n'y aura pas de critères de sélection des malades à prélever, mais les investigateurs sont incités à prélever tout malade selon leur pratique habituelle. Dans la plupart des centres, ces prélèvements intéresseront exclusivement le genou, mais chaque centre est incité à prélever d'autres articulations. Si certains centres désirent apprendre de nouvelles techniques de prélèvement à l'aiguille par arthroscopie, un contact peut être pris avec le Pr A. SARAUX.

##### *2.2. Prélèvements de liquide synovial*

L'idéal est de collecter 10 ml de liquide articulaire (selon l'abondance de l'épanchement). Ce liquide sera collecté dans 6 tubes préétiquetés à cet usage :

- 2 tubes EDTA (destinés à l'extraction de l'ADN) seront envoyés immédiatement par le même transporteur spécialisé (avec les tubes EDTA de sang) et acheminés dans les 24h vers l'un des centres biologiques où ces prélèvements seront stockés tels quels.
- 4 tubes "bouchon bleu" destinés à l'extraction ultérieure de l'ARN. Juste avant de déposer le liquide synovial, ces tubes seront remplis par 1ml de trizol (conservé à +4°C dans un flacon) avec une pipette stérile fournie à cet effet. Ces 4 tubes seront alors rangés dans la boîte « Prélèvement synovial », congelés immédiatement à -80°C, puis envoyés ultérieurement (selon la fréquence du ramassage) sur carboglace à l'un des deux centres biologiques.

### **2.3. Les prélèvements de tissu synovial**

Le tissu synovial est prélevé sous la forme de 15 à 20 petits fragments (quand cela est possible).

Ces fragments sont collectés dans 8 tubes préétiquetés, rangés dans la boîte « prélèvements synoviaux ».

*''' Si la quantité de fragments synoviaux prélevés est limitée, il faut favoriser la prise d'ARN destinée aux projets transcriptionnels.*

- 4 tubes "bouchon rouge" recevront chacun 2 à 3 fragments chacun destinés à l'extraction de l'ARN (total = 8 – 12 fragments). Ces tubes seront remplis, juste avant de déposer les fragments, par 1ml de trizol (conservé à +4°C dans un flacon) distribué avec des pipettes stériles fournies à cet effet.
- 2 tubes "bouchon vert" recevront chacun 2 à 3 fragments destinés à l'extraction de l'ADN (total = 4 – 6 fragments)
- 2 tubes "bouchon jaune" recevront 2 fragments destinés aux études immunohistochimiques (2 fragments). Idéalement, ces 2 tubes devront être congelés immédiatement dans l'azote liquide (pendant 15min) avant d'être congelés à -80°C. S'il n'y a pas d'azote liquide disponible, il est recommandé de congeler le plus rapidement possible (en moins de 10min) le tube à -80°C. Des études immunohistologiques pourront être menées avec ces prélèvements qui devront alors être traités par les anatomopathologistes dans l'OCT.

Ces 8 tubes seront rangés dans la boîte "Prélèvement synovial" et congelés immédiatement à -80°C, puis transportés sous carboglace (selon la fréquence des ramassages) vers l'un des deux centres biologiques.

\* L'extraction de l'ADN et de l'ARN, ainsi que l'étude histologique ne seront réalisées qu'ultérieurement en fonction des projets déposés et financés.

**''' La quantité de prélèvements (nombre de fragments) sera indiquée dans le CRF.**

### **3. Matériel nécessaire pour les kits de prélèvement**

Les centres coordinateurs biologiques (Montpellier et Paris Bichat) s'occuperont d'un achat centralisé des tubes, des étiquettes, des boîtes et du trizol.

← **Les tubes sont :**

- 10 tubes secs de 10 ml pour le prélèvement de sang pour centrifugation du sérum et des alicots vissés de 1ml pour l'alicotage du sérum
- 6 tubes EDTA de 7,5 ml par malade pour le prélèvement des PBL
- 2 tubes EDTA de 7,5 ml par malade pour le prélèvement de liquide synovial
- 12 tubes à congélation par malade pour les prélèvements synoviaux avec :
  - 2 bouchons jaunes pour le tissu synovial : tube sec pour une future étude immunohistochimique
  - 4 bouchons rouges pour le tissu synovial : tube sec + trizol pour une future extraction d'ARN
  - 2 bouchons verts pour le tissu synovial : tube sec pour une future extraction d'ADN
  - 4 bouchons bleus pour le liquide synovial : tube sec + trizol pour une future extraction d'ARN

↑ **L'étiquetage** : tous les tubes seront préétiquetés avec des étiquettes prévues à cet effet ("longue durée") permettant d'identifier le centre investigateur (code chiffré pour la ville) sur lesquels sera indiqué le numéro du patient, ainsi que les initiales du nom et du prénom conformément aux règles de la CNIL et la date du prélèvement.

Ces tubes préparés par les centres coordinateurs biologiques seront fournis aux centres investigateurs sous la forme suivante :

- 1) des sachets préétiquetés pour les 6 tubes EDTA de sang total et les 2 tubes EDTA de liquide synovial à envoyer immédiatement;
- 2) des boîtes préétiquetées appelées « sérums » destinées à contenir les alicots de sérum qui doivent être conservés jusqu'au ramassage final;
- 3) des boîtes préétiquetées appelées boîtes « prélèvements synoviaux » qui ne seront utilisées que chez les patients justifiant des prélèvements synoviaux.

→ **Un flacon de trizol** (100ml) pour chaque centre (à conserver à +4°C).

↓ **Des pipettes stériles.**

#### **4. Conservation**

- 1) Les 6 tubes EDTA de sang total et les 2 tubes EDTA de liquide synovial seront envoyés immédiatement vers les centres biologiques par un transporteur spécialisé.
- 2) Les boîtes « sérums » seront congelées dans les centres investigateurs à – 20° jusqu'au transport "final" vers le centre biologique coordinateur. Il est prévu une boîte "sérum" par patient.
- 3) Les boîtes « prélèvements synoviaux » sont congelées dans les centres investigateurs à -80°C jusqu'au transport "final" vers le centre biologique coordinateur. Il est prévu 1 ou 2 boîte(s) "prélèvements synoviaux" pour l'ensemble des patients de chaque centre investigateur.



## 5. Transport

Les transports sont assurés de la façon suivante :

- 1) Le sang total et les tubes EDTA de liquide synovial seront envoyés immédiatement à +4°C par un transporteur spécialisé vers le centre biologique. Un devis de 32 euros par transport (boîte de 4L) a été proposé pour chaque transfert d'un centre investigateur vers un centre biologique par un transporteur spécialisé conventionné avec le CHU de Montpellier.
- 2) Le sérum, conservé à -20°C, les PBL conservés à -80°C (ou dans l'azote) et les prélèvements synoviaux (liquide et tissu synovial) conservés à -80°C dans les centres seront envoyés sur carboglace au centre biologique, lors d'un transport "final" selon un rythme qui reste à définir selon les centres par la même société de transport qui assurera la fourniture de la carboglace, la surveillance de la chaîne du froid et le transport de centre à centre.
- 3) La duplication des prélèvements d'un centre biologique vers l'autre est assurée par chaque centre biologique de façon groupée.

## COHORTE ESPOIR : RESUME

### I- CONTEXTE DE LA RECHERCHE

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires. Son évolution pourrait-être améliorée par une meilleure prise en charge précoce.

### II- OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

**L'objectif principal** est de constituer une cohorte multicentrique française d'arthrites débutantes servant de base de donnée pour des études d'ordre:

- **Diagnostique:** Détermination de la meilleure combinaison de tests pour porter le plus tôt possible le diagnostic de PR afin de permettre un traitement précoce.
- **Pronostique:** Développer une capacité pronostique fine, pour permettre l'identification pertinente des sujets à risques.
- **Médico-économique.** L'observation de cette cohorte a également pour but de connaître les coûts de la façon la plus précise possible.
- **Pathogénique :** La constitution d'une banque biologique de sérum, ADN, cellules sanguines et tissu synovial permettra notamment l'étude du transcriptome et des projets génomiques ainsi que d'autres projets portant sur la physiopathogénie.

**Les objectifs secondaires** portent sur la surveillance des événements rares des polyarthrites débutantes et la possibilité d'accéder aux données de la cohorte pour d'autres projets à venir.

### III- METHODOLOGIE : CONSTITUTION DE LA COHORTE

- Il s'agit d'une étude longitudinale prospective descriptive en population adulte. Huit cents patients souffrant d'au moins deux arthrites depuis 6 semaines et pour lequel le diagnostic de PR est possible, probable ou certain seront inclus et suivis tous les six mois pendant deux ans puis tous les ans. Le suivi sera arrêté pour chaque patient qui satisfera à un autre diagnostic que celui de polyarthrite rhumatoïde.
- La cohorte de patients doit permettre la constitution de différentes bases de données, cliniques, biologiques, radiologiques, de sérums, de l'ADN sanguin et de l'ARN sanguin, du liquide synovial et du tissu synovial .
- La recherche effectuée est sans bénéfice individuel direct. Cette cohorte de suivi sera réalisée conformément à la loi Huriet et aux textes réglementaires qui la complètent, relatifs à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Le protocole sera soumis au CCPPRB de Montpellier.

### IV- ORGANISATION ET STRUCTURATION DU PROJET COHORTE

- Différentes structures et comités destinés à gérer la constitution de la cohorte et son exploitation ont été mises en place: un comité de pilotage, un centre coordinateur (situé à Montpellier) deux centres de ressources biologiques (laboratoire d'Immunogénétique du CHRU Montpellier et bibliothèque de l'hôpital Bichat), un centre de lecture radiologique (CHU de Brest), 14 centres investigateurs, et un comité scientifique (membres du Comité de Pilotage et un représentant de chaque centre clinique), la promotion de la cohorte étant faite par la Société Française de Rhumatologie.

## Annexe VI

### **PROJETS DE RECHERCHE A PARTIR DE LA COHORTE DE POLYARTHRITES DEBUTANTES**

#### **Diagnostic de la PR**

Le diagnostic précoce de la PR est difficile, et repose actuellement sur des arguments de diagnostic positifs (mais non validés) et négatifs (exclusion de diagnostics différentiels par les cliniciens) qui n'ont pas fait l'objet d'une définition consensuelle.

Plusieurs travaux ont permis de démontrer que les critères de classification actuels de la PR ne sont pas pertinents pour le diagnostic précoce, mais très peu d'études de cohorte ont réellement étudié la valeur diagnostique des tests cliniques, biologiques, radiographiques et immunohistochimiques dans un contexte de rhumatismes débutants et avec un suivi suffisant. Ce projet vise à créer des critères de diagnostic précoce de la PR en évaluant concomitamment les signes cliniques, biologiques (dont de nombreux auto-anticorps tels que les antiCCP, les antiBips, les antiSa, les antiMTOC), radiographiques et immunohistochimiques dans un modèle d'analyse multivariée.

#### **Pronostic de la PR**

La PR est une maladie très hétérogène pouvant aller des formes très bénignes, guérissant parfois spontanément à des formes extrêmement sévères conduisant à un handicap ou mettant en jeu le pronostic vital. La détermination et la validation de facteurs pronostiques permettant notamment d'identifier précocement les formes sévères sont maintenant devenues indispensables. Dans ce but, le NIH américain, en collaboration avec plusieurs équipes européennes a décidé d'initier un travail de réflexion devant permettre de réviser complètement le diagnostic et la classification de la PR et de d'adapter en conséquence les stratégies thérapeutiques. La constitution d'une cohorte de patients atteints d'arthrite doit permettre à la Société Française de prendre place à travers certains d'entre nous au projet du NIH, projet pour lequel une réunion de mise en place est programmée en décembre 2001 à Washington. Ainsi la constitution de cette cohorte devrait permettre :

- la validation des facteurs pronostiques déjà sélectionnés et la recherche de nouveaux facteurs pronostiques, notamment biologiques et génétiques ;
- la validation du score radiologique au cours de la PR. Deux grands domaines permettent à l'heure actuelle d'évaluer la sévérité de la PR : d'un côté les symptômes, de l'autre côté la

structure. La structure est évaluée par un score radiologique, sommant les dégâts ostéoarticulaires. La valeur obtenue est une variable continue. Les nouveaux traitements de la PR ont montré qu'à côté de leur action symptomatique, ils pouvaient diminuer voire stopper la progression radiographique. Si cette opération est vraiment pertinente, il serait licite d'utiliser ces traitements dès le début de la maladie. La question qui se pose à l'heure actuelle est la pertinence clinique de cette réduction du score radiographique. L'objectif est donc d'évaluer si l'évolution radiographique initiale, notamment au cours de la première année d'évolution est prédictive d'une moindre incapacité fonctionnelle ou d'une moindre qualité de vie, après quelques années d'évolution.

### **Epidémiologie, économie de la santé et sciences sociales**

La masse de données cliniques recueillies dans le cadre de cette cohorte devrait favoriser la production de connaissances dans des domaines où nous ne disposons guère de données en France. Des projets auront pour objet :

- l'influence de la qualité des soins sur le devenir fonctionnel des malades atteints de PR. L'impact des modes de prise en charge (rhumatologique ou non rhumatologique par exemple), de la compliance aux recommandations des sociétés savantes seront évalués.
- l'impact de la chirurgie au cours de la PR. Cette cohorte permettra de préciser le taux d'intervention chirurgicale orthopédique dans cette pathologie, les types d'interventions effectués, l'impact de ces interventions sur l'état fonctionnel du malade et sur la qualité de vie de celui-ci.
- le processus de production d'un handicap dans la PR. L'objectif sera de mettre en évidence des typologies de trajectoires psychosociales et d'étudier le poids respectif des déterminants socio-démographiques, cliniques et psychosociologiques (self-concept, coping, sense of cohérence) sur leur déroulement.
- l'impact médico-économique de la PR. Le projet médico-économique comportera une approche descriptive avec une évaluation des coûts directs et indirects de la PR débutante et une étude des liens entre l'évolution clinique et les coûts. D'autre part, elle comportera une étude médico-économique pronostique.

### **Etudes pathogéniques**

*Etudes du transcriptome:* Les études du transcriptome ont pour objet d'identifier des profils d'expression de gènes ayant un intérêt diagnostique, pronostique ou thérapeutique. Elles

pourront être réalisées soit à partir des tissus synoviaux, soit à partir des cellules du sang circulant. Les ARN cellulaires et tissulaires seront extraits et hybridés avec des puces à ADN. Ces puces permettent de cartographier l'expression simultanée de plusieurs milliers de gènes. Une banque de prélèvements (déjà constituée) provenant de patients souffrant d'autres rhumatismes servira de témoin. Un travail d'analyse biostatistique permettra d'identifier les profils d'expression de gènes informatifs, sur les critères suivants : intérêt cognitif, diagnostic, corrélation avec l'évolution et avec la réponse au traitement.

A partir de lymphocytes T de sang périphérique, le profil d'expression de gènes pourra être comparé chez des malades présentant des formes graves ou modérées de PR par la technique SAGE (Serial Analysis of Gene Expression). Cette technique permet l'amplification et l'étude de l'ensemble des transcrits des gènes d'un type cellulaire sans le biais, lié à la sélection des sondes moléculaires, observé pour les techniques de micro-arrays.

*Etudes génomiques* : Différents projets de génétique prédictive sont envisagés ayant pour but la caractérisation du composant génétique de la PR en utilisant l'ADN génomique des patients inclus dans la cohorte et différents marqueurs polymorphiques : SNPs, microsatellites, délétions... Il s'agira d'une approche gène candidat, le choix des polymorphismes reposant sur les données physiopathologiques, la description de nouveaux polymorphismes dans la littérature et des résultats des études de liaison et d'association concernant la PR. Deux aspects peuvent être abordés : susceptibilité génétique à la maladie (en comparant le profil des polymorphismes génétiques entre patients et témoins de même origine géographique et ethnique actuellement disponibles) et facteurs génétiques influençant l'évolution de la maladie (en comparant les profils des polymorphismes entre malades atteints de formes graves et de formes bénignes de PR).

Les études génétiques seront également utilisées pour analyser l'influence du terrain génétique dans la variabilité de la réponse aux traitements et de leur toxicité. Les données utiles (effets biologiques et cliniques des médicaments, observance) seront recueillies de façon prospective.

Il peut également être étudié les polymorphismes génétiques les plus susceptibles d'influencer le métabolisme, l'efficacité ou la toxicité de ces molécules. Ces polymorphismes seront recherchés chez les patients de la cohorte et les liens avec l'efficacité et la toxicité seront étudiés. Les polymorphismes étudiés en premier lieu seront ceux qui sont associés à une différence d'expression du gène ou à une différence de séquence de la protéine (MDR-1, TNF) ainsi que ceux qui ont été associés à la PR ou à son degré de sévérité (TNFR2). Ultérieurement, la collection constituée permettra de tester plus systématiquement d'autres

gènes candidats en fonction des déséquilibres de liaison soit en utilisant la même technique soit par PCR multiplex suivie d'hybridation sur des puces à ADN .

*Etudes par immunocriblage, carte protéomiques et banques d'expression d'ADNc:* Par une double approche d'immunocriblage, de cartes protéomiques et de banques d'expression d'ADNc, Il sera possible d'apporter des informations sur les mécanismes physiopathologiques et disposer de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques. L'étude des nouveaux antigènes cibles peut en effet contribuer à l'identification des antigènes initiateurs du processus inflammatoire et de la réponse immunitaire qui prend place au sein de la synoviale, à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, compte-tenu du nouvel intérêt porté aux cellules B au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Cette approche peut aider aussi à enrichir les marqueurs de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde dont le diagnostic reste souvent difficile à son début. En outre, on ne dispose pas de marqueurs de progression du rhumatisme et de destruction osseuse. La caractérisation des autoanticorps au cours de la polyarthrite rhumatoïde reste un objectif majeur au plan international.



*H. Coordinateur : Professeur Bernard Combe*  
Service d'Immuno- rhumatologie - Hôpital Lapeyronie  
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Amendement n°1

**Les quantités de sang initialement prévues de 85 ml à J0 pour constitution de la biothèque ont été jugées insuffisantes par le comité scientifique pour obtenir une quantité suffisante de sérum.**

**Les prélèvements comporteront donc:**

- 90 ml de sang destinés à être centrifugés dans chaque site pour obtenir 40 aliquots de sérum.
  
- 45 ml de sang prélevés sur des tubes EDTA de 7,5 ml (soit 6 tubes) destinés à être envoyés immédiatement au CRB de Montpellier et utilisés pour isoler les PBL (pour extractions ultérieures d'ADN et d'ARN).

**Montpellier, le 2 décembre 2002**

Montpellier, le 18 juillet 2003

**Coordinateur : Professeur B. COMBE**  
**Service d'Immuno-Rhumatologie**  
**Hôpital LAPEYRONIE**  
**34295 MONTPELLIER CEDEX 5**

### **Amendement n°2**

Le comité de pilotage a jugé nécessaire de modifier les critères d'inclusion dans la COHORTE ESPOIR. En ce qui concerne l'item : traitements autorisés au cours des 6 derniers mois, ont été modifiés les critères suivants :

- une infiltration autorisée, si elle a été effectuée plus de 4 semaines avant l'inclusion ;
- une corticothérapie orale autorisée dans le mois précédent :
  - . sur une durée maximale de 15 jours
  - . dose moyenne de corticoïdes inférieure ou égale à 20 mg/j
  - . interruption de la corticothérapie 15 jours au moins avant l'inclusion