

Compte-rendu du Conseil scientifique Cohorte ESPOIR

Mercredi 9 Juin 2011

Étaient présents : J Benessiano, P Boumier, C Chartier, A. Constantin, G. Chiocchia, B. Combe, Ph. Dieudé, B. Fautrel, F Guillemain, O. Meyer, A-C Rat, N. Rincheval, A. Saraux, T. Schaeverbeke, O. Vittecoq

Prochaine session prévue le vendredi 25 Novembre 2011

Présidence

Bernard Combe remercie Olivier Meyer pour son travail, durant les 2 ans, effectué à la tête du secrétariat scientifique de la cohorte ESPOIR et rappelle que le nouveau Président, élu en décembre 2010 est Thierry Schaeverbeke qui prendra ses fonctions à l'occasion du 2^{ème} appel d'offres 2011. Les dossiers informatiques seront transférés de Bichat à Bordeaux prochainement.

Point sur les projets en cours

Parmi les projets en cours, certains ont été publiés, d'autres sont soumis, d'autres ont été présentés dans un congrès national ou international.

	Demandeur	Désignation du projet	Article accepté (A) ou publié (P)	Article soumis (S) ou en révision (R)	Présentation congrès
06-02	A. Saraux (X. Guennoc)	Faut-il réaliser les sérologies hépatite B, hépatite C, Lyme, parvovirus B19 dans le bilan d'une polyarthrite débutante en l'absence de signe évocateur d'infection ?	(A) Arthritis Care Research		
07-03	J.F. Boyer	Analyse comparative de la prévalence des FdR CV dans une cohorte française de rhumatismes inflammatoires débutants (Comparaison MONICA)		(R) Arthritis Care Research	
07-06	A.C. Rat	Description et facteurs associés à la fatigue au cours des polyarthrites débutantes		(R) Arthritis Care Research	
08-02	G. Chiocchia	Détection de la protéine FADD dans le sérum et le liquide articulaire de patients atteints de polyarthrite débutante.		A écrire (limité à 600 premiers malades)	
08-03	A. Constantin	Etude d'association entre des polymorphismes de gènes candidats et la progression des lésions structurales, la réponse thérapeutique au premier traitement de fond ou la rémission à 1 an de la PR (Apogée 1)		(S) Rheumatology	
08-04	T. Funck-Brentano	Qualité métrologique et valeur diagnostique et pronostique de l'échographie dans la polyarthrite débutante : étude longitudinale à partir des données de la cohorte ESPOIR à 12 et 24 mois		(S) Arthritis Rheum (après refus à ARD !)	

08-05	C. Gaujoux-Viala	Etude comparative des propriétés psychométriques des mesures d'utilité (Euro-QoL et SF-6D), de qualité de vie (SF-36 et AIMS-2 SF) et de handicap (HAQ) chez des patients présentant une arthrite débutante	(P) J. Rheumatol. 2011 May 1. [Epub ahead of print]		
08-08	M. Soubrier	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde récente et active : étude cas témoin comparant une prise en charge avec un contrôle strict de l'activité avec une prise en charge ambulatoire usuelle	(P) Ann Rheum Dis. 2011 Apr;70(4):611-5. Epub 2011 Jan 17		
08-10	P. Dieudé (Paris-Bichat)	Identification de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité de la polyarthrite rhumatoïde : évaluation de l'interaction gène - gène et gène - environnement	(A) Rheumatology (PTPN22)	(S) ARD (TNFRIP3)	
08-11	M. Dougados (Paris-Cochin)	Evaluation des taux d'anticorps anti-protéines citrullinées et du Facteur Rhumatoïde durant les 3 premières années d'évolution d'une arthrite indifférenciée			EULAR 2011
08-12	I Durand-Zaleski (Créteil), B Fautrel (Paris), F Guillemain (Nancy)	Conséquences médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde : estimations à partir des patients de la cohorte de polyarthrite débutante ESPOIR			SFR 2010 ACR 2011
08-13	C. Escalas (Paris - Cochin)	Evaluation de l'impact clinique et radiologique du traitement optimal des patients atteints de polyarthrites récentes		(S) PLoS Medicine	
08-15	A. Saraux (Brest)	Prédiction du devenir des rhumatismes inflammatoires débutants à 2 ans		(S) (A venir)	
08-16	V. Vesperini (Montpellier)	Evaluation de l'impact du tabagisme sur les rhumatismes inflammatoires débutants			EULAR 2011
09-01	L Bacconnier (Montpellier)	Validation prédictive des paramètres initiaux de la maladie sur le risque à moyen terme (36 mois) de troubles psychologiques dans les polyarthrites indifférenciées débutantes			EULAR 2011
09-02	V Devauchelle-Pensec (Brest)	La vitesse de progression radiologique à un an est-elle plus prédictive de la destruction articulaire au cours des quatre premières années que le score de Sharp initial ?			ACR 2011
09-04	J Sellam (Paris - St Antoine)	Le dosage sérique des adipokines (résistine, adiponectine, leptine) dans la polyarthrite rhumatoïde débutante et les polyarthrites indifférenciées comme facteur prédictif d'atteinte structurale : étude sur la cohorte ESPOIR			EULAR 2011
09-07	C. Gaujoux-Viala (Paris Pitié Salpétrière)	Utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite débutante			ACR 2011
09-08	S. Dadoun (Paris Pitié Salpétrière)	Impact économique de la PR : retentissement de la maladie en termes de perte de productivité. Estimations à partir des patients de la cohorte de polyarthrite débutante ESPOIR		En cours d'écriture	
09-10	B. Fautrel (Pitié)	Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. An analysis based on the ESPOIR cohort data.		(S) ARD)	
10-02	X. Le Loët (Rouen)	Prédiction chez les patients atteints de polyarthrite débutante de la cohorte ESPOIR d'un risque de progression structurale à un an.			ACR 2011

Point sur les 2 projets refusés en décembre 2010

Concerne les 2 projets génétiques proposés par 2 équipes hollandaises :

- A. van der Helm van Mil
- B. Koelman

Les propositions du Conseil Scientifique faites par mail en Janvier 2011 par Philippe Dieudé sont restées sans réponse des 2 auteurs. Une relance n'a pas non plus été suivie de réponse... On peut supposer que ces auteurs ne veulent pas donner suite à ces propositions.

Etude des nouveaux projets soumis (ou resoumis)

Dix projets ont été déposés dans les délais

+ 1 projet de génétique transmis à Philippe Dieudé la veille de la deadline (T. Bongartz)

+ 1 projet reprenant les projets 08.11 et 08.18 et déposé par Athon Baillet la veille du Conseil scientifique :

1. G. Cavet : Crescendo Bioscience serum biomarker studies

Il s'agit de 3 projets différents :

- a. le premier vise à valider un kit commercial étudiant divers marqueurs d'activité de la PR (Vectra DA)
- b. le deuxième vise à affiner un futur kit commercial étudiant divers marqueurs pronostiques de destruction articulaire
- c. le troisième vise à déterminer divers auto-anticorps vis-à-vis de plusieurs peptides citrullinés dans un but de diagnostic positif.

Seul le premier projet paraît pouvoir aboutir à condition que les auteurs formulent un vrai projet scientifique avec un plan d'analyse statistique et fournissent des garanties quant à la valeur scientifique du kit VECTRA DA. En effet, seuls des posters et présentations de congrès sont disponibles et aucune publication n'a encore suivi ces présentations. Le Conseil scientifique se pose la question de la valeur ajoutée du dosage de la SAA par rapport à la CRP, de MMP1 par rapport à MMP3 ou de la résistine par rapport à la leptine. Quelle que soit la valeur de la réponse fournie par le demandeur du projet, il a été rappelé qu'une telle étude doit (1) porter sur l'ensemble des PR de la cohorte et sur non un échantillon ; (2) que les résultats devront être versés dans la base ESPOIR et appartiennent à la cohorte ; (3) que la fourniture des aliquots a un coût qui doit figurer dans le calcul du budget.

2. S. Emilie : Survie des PR débutantes sans anti-TNF : réalité et analyse des déterminants : **projet accepté**

3. F. Grandjbakhch : Existe-t-il deux types de progression structurale radiographique dans la PR : les progressions des érosions et des pincements articulaires sont-elles différentes ? Étude sur une cohorte de rhumatismes inflammatoires débutants : la cohorte ESPOIR : **projet accepté**

4. **R. Seror** : Le taux de vitamine D est-il prédictif du risque de développer une polyarthrite rhumatoïde et est-il corrélé à l'activité et la sévérité de la maladie ? : **projet accepté**

Note : vérifier avec C. Micelli que le volume de sérums obtenus à Bicêtre pour les études DKK/OPG est suffisant pour les projets de X. Mariette (Porphyromonas) et de R. Seror (vitamine D)

5. **C. Gaujoux-Viala** : Un nouveau concept: les critères d'évolution favorable dans la polyarthrite débutante : **projet accepté**

Le Conseil scientifique souligne qu'il existe une prise de risque non négligeable que le projet ne puisse aboutir

Les radios à 5 ans ne sont pas lues : soit G. Tobon lit 0 et 5 ans, soit il faut faire relire toutes les radios par l'auteur ou un de ses collaborateurs !

Il n'y a pas de radios à 4 ans ce qui pose un problème méthodologique pour évaluer l'évolution annuelle.

6. **R. Audo** : Association entre TRAIL sérique et l'activité de la PR (DAS28) et l'évolution structurale (D score SHARP)

Le projet a été jugé intéressant, mais une révision de la méthodologie est nécessaire (selon les critiques des referees). Reformuler le projet en le centrant sur le pronostic.

A resoumettre en procédure accélérée sans attendre un nouveau conseil scientifique

7. **T. Schaeffer** : Caractérisation de la PR séronégative dans une population atteinte de PR récente (cohorte ESPOIR)

Le Conseil scientifique a émis des réserves sur ce projet « pharaonique » qui englobe tous les aspects de la problématique des PR ACPA- et fait appel à plusieurs équipes utilisant des technologies très différentes et souvent difficiles techniquement. Le Conseil suggère que l'auteur soumette un projet plus segmenté, centré par exemple sur les facteurs d'environnement (d'autant que dans le projet actuel concernant l'aspect génétique, tous les SNPs proposés ont déjà été déposés et font l'objet d'études sur la cohorte y compris par A. Constantin associée à la présente demande !). **Projet rejeté** dans son état actuel.

8. **H. Marotte** : Effet de la présence d'une immunité vis-à-vis de Porphyromonas gingivalis sur la survenue et la sévérité d'une PR

Projet rejeté non pas pour sa qualité, mais parce qu'il fait double emploi avec le projet déjà accepté de X. Mariette et Ph. Ravaud en décembre 2010.

9. **L. Gossec** : Les patient reported outcomes (PROs) au cours de la 1ère année d'un rhumatisme inflammatoire sont-ils prédictifs du devenir à 3 ans ?

Projet accepté à condition que le pronostic soit évalué à 3 ans. Pour l'évaluation à 5 ans, il faut attendre la lecture des radios à 5 ans qui reste à faire et un 2^{ème} projet sera alors à soumettre si l'auteur souhaite étendre son analyse à 5 ans (le projet à 3 ans n'implique pas de facto une exclusivité à 5 ans).

- 10.I. **Castrejon** : Relative efficiencies of 7 RA core data set measures and 3 indices to distinguish between tight control in the GUEPARD cohort (DAS28-ESR-driven therapy with anti-TNF agents) versus routine care in the ESPOIR cohort : **projet accepté**

11.A. Baillet : Interleukine 6, biomarqueur des rhumatismes inflammatoires débutants dans la cohorte ESPOIR

Projet envoyé hors délai. Sera discuté par mail par les membres du Conseil scientifique après avoir été soumis à 3 referees selon une procédure accélérée après avoir circulé. (Vérifier auprès de N. Rincheval qu'elle dispose des dosages d'IL6 par Roche Diagnostic dans la base).

12.T. Bongartz : Pharmacogenomics of Methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. A genome wide association study.

Philippe Dieudé a le feu vert du Conseil scientifique pour répondre au demandeur en rappelant que cette étude doit concerner l'ensemble des PR de la cohorte.

Projet accepté (sous réserve)

Discussion générale

1. Unification des données de la base

- Philippe Dieudé souligne les difficultés pour exploiter de façon uniforme la base des données dans le but d'effectuer les travaux de corrélation ou d'interactions diverses. Ceci aboutit à des chiffres différents d'un travail à l'autre et nuit à la crédibilité de la qualité de la base ESPOIR.
- Une base « toilétée » commune unique pour tous est souhaitée :
 - i. Critères EULAR/ACR de PR à M0 ou 2 ans ? Réponse : 2 ans
 - ii. PR ACPA+ ? Réponse à M0
 - iii. Quelle lecture radio choisir : réponse : celle ayant la plus faible SDD

Thierry Schaevereke propose de faire une synthèse des variables à fixer une fois pour toutes pour les analyses à venir :

- facile pour les études transversales
- plus difficile pour les études longitudinales.

2. Lecture des radios à 5 ans

- Il est proposé que G. Tobon lise les clichés à 5 ans contre rémunération et contre sa contribution à un (ou plus) projet scientifique tenant compte de cette lecture à 5 ans.
- A. Saraux doit lui faire cette proposition.
- Il est indispensable que G. Tobon fasse le test nécessaire avec l'aide de Nathalie Rincheval pour déterminer son SDD.

3. Point sur l'amplification du DNA de la cohorte

Compte tenu de l'épuisement attendu du DNA pour certains malades et après avis de Gilles CHIOCCHIA et Philippe Dieudé, il est proposé de faire faire par KBioscience une amplification de tous les DNA de ESPOIR qui servira pour les études de SNPs alors que le DNA d'origine sera réservé à un éventuel GWAS... Philippe Dieudé va chiffrer le coût (modeste) de cette amplification du DNA pour le communiquer à Bernard Combe.

Calendrier de la prochaine réunion ESPOIR

Conseil scientifique : vendredi 25 Novembre 2011

1. Prévoir le calendrier suivant :

- Lancement de l'appel d'offres : 5 Septembre 2011
- Deadline d'envoi des projets : 10 Octobre 2011
- Deadline analyse des projets par tuteurs : 30 Octobre 2011
- Envoi des dossiers au Conseil scientifique : 14 Novembre 2011

2. Bien préciser pour les éventuels demandeurs où télécharger le formulaire à remplir (site du CRI et site de la SFR)

3. Nathalie Rincheval devra fournir en annexe toutes les données disponibles dans la base qui résultent des précédents travaux scientifiques effectués sur la cohorte ESPOIR afin que les porteurs de projet puissent bâtir leurs demandes et leur plan d'analyse statistique.

4. Parmi les évaluateurs à désigner prévoir un méthodologiste afin de mieux juger l'analyse statistique prévue.

Fait à Paris, le jeudi 17 Juin 2011

Pr. Olivier MEYER