



**COHORTE ESPOIR**  
**COMPTE-RENDU DU CONSEIL SCIENTIFIQUE EXCEPTIONNEL**  
**DU 10 juillet 2008 - PARIS**

Etaient présents :

J. Benessiano (CRB Bichat), M. Benhamou (Pitié), F. Berenbaum (St Antoine), B. Combe (Montpellier), G. Chiocchia (Cochin), A. Cantagrel (Toulouse), P. Dieudé (Bichat), M. Dougados (Cochin), B. Fautrel (La Pitié), René-Marc Flipo (Lille), HJ Garchon (Cochin), L. Gossec (Cochin), JP Jais (Nocker), X. Le Loët (Rouen), C. Lukas (Montpellier), X. Mariette (Bicêtre), AC. Rat (Nancy), N. Rincheval (Coordination Montpellier), A. Saraux (Brest).

**Ordre du Jour**

- 1 - Organisation des projets génétiques
- 2 - Travail de définition
- 3 - Point méthodologique sur les scores de propension
- 4 - Idées de projets futurs

**1 - Organisation des projets génétiques**

La discussion s'est fondée sur les propositions d'A Cantagrel et les échanges email ayant suivi (annexe A).

**1 - Faut-il centraliser la réalisation des génotypages ?**

Les intérêts à centraliser les génotypages sont :

- l'utilisation d'une méthode unique de génotypage, permettant à terme, une analyse groupée de l'ensemble des génotypages réalisés sur les patients de la cohorte (la méthode de génotypage ne sera pas unique et dépendra du SNP analysé mais l'organisme de génotypage sera unique - Les grandes plates-formes de génotypage présentent l'avantage d'utiliser de petites quantités d'ADN) ;
- la possibilité d'éviter la dispersion de l'ADN ;
- l'obtention d'un génotypage unique, sans risque de résultats contradictoires entre plusieurs équipes ;
- l'économie financière liée à la mise en commun des frais de mobilisation de la DNAtèque et des coûts de génotypage pour des SNPs communs à plusieurs équipes.

Les risques potentiels sont principalement le risque d'exploitation des résultats par des équipes concurrentes.

Après discussion, la centralisation du génotypage est retenue du fait de ses nombreux points positifs.

- Une fois le génotypage réalisé, les résultats seront intégrés dans la base de données ESPOIR et mis à la disposition des équipes demandeuses.

- L'équipe ayant fait la demande d'un SNP spécifique aura une priorité sur l'exploitation des résultats pendant un an (ou moins si publication acceptée dans un délai plus court).
- Il ne sera pas demandé aux équipes qui utiliseront par la suite les résultats de génotypage de participer aux frais du génotypage proprement dit.

Une exception au génotypage centralisé est considérée comme recevable : celle où une équipe possède une technique lui permettant de faire le génotypage pour un coût très inférieur à la procédure centralisée.

## 2 - Comment centraliser les génotypages ?

Plusieurs firmes existent (notamment DNAVision qu'a déjà utilisé Corinne Miceli et CapBioScience qu'a déjà utilisé Philippe Dieudé) :

- Qualité du génotypage sans critique (100% de concordance sur des échantillons dupliqué) ;
- Coût entre 0.30 et 0.33 € par SNP et par échantillon ;
- Délai de réalisation de l'ordre de 5 à 15 jours.

P Dieudé et C Miceli vont contacter différentes firmes pour demander des devis et étudier l'impact financier d'un contrat sur plusieurs semestres ou années.

En pratique, il est décidé qu'au terme de chaque conseil scientifique de la cohorte ESPOIR,

- une liste des génotypages nécessaires à la réalisation des projets génétiques acceptés par le CS sera rédigée et les doublons (soit entre projets concomitants, soit avec des projets antérieurs) seront identifiés ;
- un devis sera demandé auprès d'une ou plusieurs firmes (sauf marché) ;
- le financement sera à la charge de chaque équipe demandeuse, au prorata du nombre de génotypages prévus, avec partage du coût pour les SNPs communs à plusieurs projets ;
- après réalisation du montage financier, les échantillons d'ADN seront envoyés directement du CRB à la société de génotypage ;
- le résultat du génotypage sera envoyé directement au centre de coordination de Montpellier pour inclusion dans la base, puis transmis aux équipes avec les autres données de la base nécessaires à la réalisation des analyses.

## 3 - Quelle technique de génotypage faut-il privilégier ?

Ce point sera discuté en fonction des projets et des firmes retenues.

## 4 - Quels contrôles qualité faut-il demander ?

Des doublons seront systématiquement envoyés.

## 5 - Faut-il édicter des recommandations pour choisir les SNPs ?

Dans le cadre d'une approche gène-candidat, il est proposé de :

- préférer des SNPs connus pour générer une différence d'activité
- préférer des SNPs non synonymes
- préférer des SNPs dont la fréquence allélique est connue dans des populations caucasiennes
- préférer des SNPs situés dans des régions régularices
- proposer 3 à 4 SNPs au moins pour un gène donné de façon à pouvoir construire des haplotypes.
- Définir les SNPs en donnant, le gène, sa localisation dans le gène, son rs.

Il est décidé de privilégier l'approche gène-candidat.

- Il est demandé aux équipes de rédiger le projet en indiquant 3 éléments :
  - . la liste des SNP nécessaires avec leur R/S
  - . la justification en quelques mots du choix du SNP demandé
  - . la fréquence connue du SNP dans la population
- Les demandes de SNP seront centralisées par Alain Cantagrel

Il est décidé de ne pas retenir pour le moment l'approche « Whole Genome Analysis ».

Bien que le coût des puces à ADN soit globalement faible au regard des informations obtenues, il semble qu'il faille auparavant :

- disposer de la liste des R/S analysables par les puces actuelles ;
- identifier d'emblée d'une part une population de témoins, d'autre part une population de réplication pour la confirmation des résultats ;
- évaluer les espoirs de publications du fait du grand nombre de publications avec de telles techniques.

Quelle que soit la méthode, les analyses statistiques ne seront pas centralisées mais laissée à la charge des équipes biostatistiques en charge des projets.

#### 6 - A qui appartient le résultat du génotypage ?

Il est acté que les résultats de génotypages sont la propriété de la cohorte ESPOIR.

Ces résultats sont accessibles à tous les porteurs de projets scientifiques, dès lors qu'ils sont acceptés par le CS.

Cependant, l'équipe (ou les équipes) qui a (ont) été à l'origine de la demande initiale de génotypage et a (ont) donc assuré le financement est (sont) prioritaire(s) dans l'exploitation de ce génotypage pendant une durée de 1 an (ou moins si une publication est acceptée de façon plus rapide).

Le conseil scientifique veille au caractère déontologique de la réutilisation des données de génotypage, en particulier par l'intermédiaire des parrains.

#### 7 - Faut-il et comment constituer une cohorte de sujets sains ?

Une telle cohorte aurait aussi un grand intérêt pour les travaux sur les facteurs de susceptibilité à la maladie.

Cependant, elle est très difficile à mettre sur pied. De plus, il existe différentes sources (exemple de la cohorte de sujets sains EFS/Bichat de P. Dieudé) potentiellement utilisables.

Il est donc décidé de renoncer à cette cohorte de sujets sains.

#### 8 - Faut-il constituer une cohorte de PR pour réplication des résultats ?

Il existe d'autres cohortes telles que les cohortes Midi-Pyrénées ou VERA. Celles-ci pourraient servir de cohorte de duplication pour des travaux menés sur ESPOIR ou inversement ESPOIR pourrait servir de cohorte de duplication pour des travaux menés sur ces cohortes.

Le point principal est la quantité de matériel disponible et la possibilité éventuelle d'amplifier le matériel génétique stocké afin d'en augmenter la quantité (la technique semble cependant manquer de fiabilité).

Ce point sera discuté ultérieurement en fonction des projets.

## 9 - Faut-il un registre mis à jour régulièrement des données contenues dans ESPOIR ?

Il sera fait par Nathalie Rincheval au centre de coordination de Montpellier.

## 10 - Faut-il amplifier l'ADN pour en augmenter la quantité ?

Pour l'instant la technique semble manquer de fiabilité.

Une réflexion va être menée par Corinne Miceli, Joëlle Benessiano et Philippe Dieudé d'ici novembre pour voir la faisabilité de cette amplification.

## 2 - Discussion sur les définitions

Ces discussions ont porté sur la possibilité de définir de façon consensuelle un certain nombre de paramètres ou de variables qui sont ou seront centraux à l'avenir pour différents projets de recherche.

### 1 - Définitions de « PR »

Pour l'instant, il est recommandé par le CS pour les projets scientifiques en cours ou à venir de définir la PR sur la base des critères ACR cumulés sur la première année de suivi (sans utiliser l'EVA de certitude du diagnostic).

Dès la publication des nouveaux critères ACR-EULAR en juin 2009, cette définition deviendra la référence et sera donc celle à utiliser.

### 2 - Définitions de « sévérité »

La notion de « PR sévère » ne peut être définie dans son ensemble.

Dans les projets en cours ou futurs, il est nécessaire de définir précisément le type de sévérité étudié :

- sévérité en termes de handicap sur le HAQ par exemple ;
- sévérité en termes de qualité de vie sur un indice de qualité de vie par exemple ;
- sévérité structurale sur les radios.

### 3 - Progression structurale

Il est recommandé de définir un patient « progressateur sur le plan structural » par des patients ayant une variation du score de Sharp modifié par van der Heijde d'au moins 1 point ( $\Delta$ SHS  $\geq$  1 point).

### 4 - Réponse thérapeutique

Il est difficile d'évaluer la réponse thérapeutique sur des données semestrielles, et à terme, annuelle.

Il est préférable de ce fait de parler :

- soit d'état de faible activité (LDA) stable sous traitement, c'est-à-dire à 2 évaluations successives ;
- soit de maintien thérapeutique (ou éventuellement de réduction thérapeutique hors arrêt pour intolérance).

Dans tous les cas, ces situations doivent intégrer la prise de traitements associés, notamment de corticoïdes.

### 3 - Point méthodologique sur les scores de propension

cf. diaporama en annexe.

### 4 - Idées de projets futurs

Thématique	Sujets de recherche	Coordinateur(s)	Porteur(s) du projet
Génétique			
Diagnostic	Influence du gold standard sur le diagnostic de PR	--	A Saraux
PROs	Qualité de vie et utilité Relation entre PGA et DGA Relations entre PRO et mesures objectives de PR	AC Rat / B Fautrel / L Gossec	C Gaujoux-Viala
Cardiovasc	Comorbidités cardiovasculaires au cours de la PR Evolution du profil lipidique Phospholipase A2 : marqueur CV ou inflammation	J Benessiano	
Corticoïdes	- Modalité de report de la consommation de corticoïde - Tolérance		
Tabac	Expression et évolution PR selon tabagisme Evolution de la PR à l'arrêt du tabac	B Combe	C Lukas + VV
Comorbidités	Psoriasis Maladies autoimmunes associées à la PR Impact des comorbidités sur la qualité de vie		P Dieudé
Rémission	Définitions Descriptions des patients en rémission		
Travail	Evolution statut professionnel / socioprofessionnel		
Vaccin	Couverture vaccinale au cours de la PR		
Ac anti-CCP	Evolution anti-CCP / FR		
Radio	Evolution dégâts structuraux		
Echo	Valeur pronostique de l'échographie	B Fautrel	T Funck-Brentano F Etchepare

Les personnes marquées dans la dernière colonne sont prioritaires jusqu'au CS de novembre 2008, date à laquelle elles ont proposé de déposer un projet de recherche.  
Après cette date, les idées tombent dans le domaine public.

## Scores de propension

- Plan
  - Pourquoi ?
  - Quoi ?
  - Comment ?
  - Exemple
  - Quelles forces ?
  - Quelles limites ?

## Scores de propension

- Plan
  - Pourquoi ?
  - Quoi ?
  - Comment ?
  - Exemple
  - Quelles forces ?
  - Quelles limites ?

*Pourquoi ?*

## Scores de propension – Pourquoi ?

- Comparaison idéale: « RCT » mais...
  - Cher, long, NSN élevé, éthiquement difficile, généralisabilité des résultats discutable etc..
- Etudes observationnelles (cohortes) plus représentatives, mais...
  - Biais de sélection et de confusion par indication possibles

## Scores de propension – Pourquoi ?

- Confusion par indication – exemple
    - « ttt précoce de la PR ⇒ meilleur pronostic radio? »
      - Analyses en sous-groupes selon le délai [Munro 1998; Mottonen 2002] ~~Randomisation~~
    - Délais d'introduction d'un traitement randomisés « précoce » vs « retardé » [van der Heide 1996] : **confusion par indication**, présente dès que le traitement peut être modifié selon l'évolution observée chez un malade
- Cohortes**

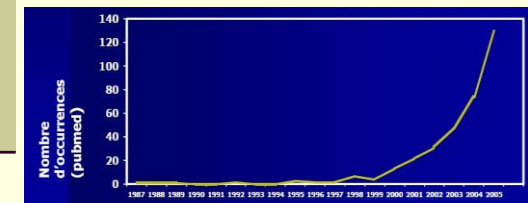
*Quoi ?*

## Scores de propension – Quoi ?

- Introduit en 1983 par Rosenbaum & Rubin
- Probabilité pour un sujet de bénéficier de l'intervention étudiée conditionnellement à ses caractéristiques
  - « Propension à l'intervention »

## Scores de propension - Quoi ?

- Utilisation exponentielle:



*Comment ?*

## Scores de propension – Comment ?

- Analyse de propension:
  - 2. Etudier la relation traitement-évolution:
    - **En appariant:**
      - 1 cas (traité) vs « n » témoin(s) (non traité avec score de propension proche)
    - **En stratifiant:**
      - Strates définies selon les quintiles de la distribution du score
      - Comparabilité des traités et non traités au sein de chaque strate (*à vérifier!*)
    - **En pondérant:**
      - Ajustement sur la base du score

*Pronostique ???*

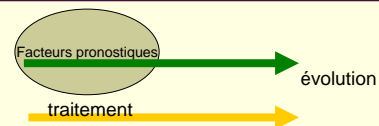
## Scores de propension – Comment ?

- Analyse de propension: 2 étapes principales
  - 1. Identifier les variables associées au fait d'avoir bénéficié du traitement
  - 2. Etudier la relation entre le traitement et l'évolution en **appariant, ajustant et/ou stratifiant** sur les variables mises en évidence lors de la première étape (qui peuvent être utilisées combinées dans un *score de propension*)

## Scores de propension – Comment ?

- Analyse de propension:
  - Note: **dans toute la procédure, le résultat n'intervient pas**

## Différences analyse pronostique et de propension



## Scores de propension – Comment ?

- Analyse de propension:
  - 1. Identifier les variables associées au fait d'avoir bénéficié du traitement
    - **Régression logistique** surtout:
      - modéliser la probabilité d'être traité (au cours d'une période fixée) en fonction des caractéristiques initiales
      - Pour un même score de propension, l'affectation au traitement est aléatoire
      - Variables **UNIQUEMENT** liées au ttt ne devraient **PAS** être incluses (#confusion)

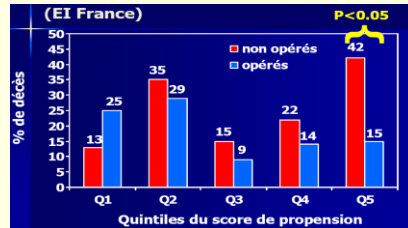
*Exemple*

## Scores de propension - Exemple

- Endocardite infectieuse : intérêt de la chirurgie cardiaque ?
  - Pas de preuve formelle existante
- Essai clinique randomisé « impossible »
- Etudes d'observation « brutes » non fiables, car **biais d'indication majeur** (différence de résultats surtout liés aux raisons du choix)

## Scores de propension - Exemple

- Effet de la chir sur le décès (stratification sur le score de propension)



*Forces ?*

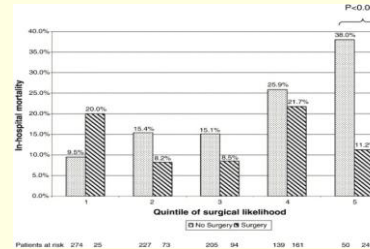
## Scores de propension - Exemple

- Variables associées au fait d'avoir été opéré

		OR	IC95%
Age	<60	1	
	60-70	0.52	[0.32-0.85]
	70-80	0.44	[0.27-0.71]
	>80	0.03	[0.01-0.14]
PM	oui	0.43	[0.17-1.11]
EI mitrale (echo)	oui	1.99	[1.28-3.11]
EI aortique(echo)	oui	2.92	[1.84-4.62]
Abscès (echo)	oui	2.73	[1.55-4.80]
Staph aureus	oui	0.49	[0.30-0.81]
Ttt diurétique	oui	2.60	[1.69-3.00]

## Scores de propension - Exemple

- Effet de la chir sur le décès (stratification sur le score de propension) [Cabell 2005]

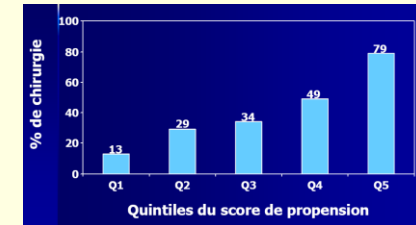


## Scores de propension - Forces

- Prise en compte du biais d'indication « quasi-randomisation »
- Technique élégante, « à la mode »
- Mise en œuvre assez aisée

## Scores de propension - Exemple

- Proportion de patients opérés selon la valeur du score de propension



## Scores de propension - Exemple

- Conclusions
  - Après prise en compte des « facteurs décisionnels », la chir est associée à une plus faible mortalité
  - Mais ce bénéfice est limité au groupe de patients ayant la plus forte probabilité d'être opérés (bien-fondé des indications)



## *Limites*

### Scores de propension - Limites

- Niveau de preuve inférieur à un essai randomisé
- Ne prend en compte que les variables identifiées/identifiables
- Ne prend pas en compte les autres biais
- Validité discutable lorsque « l'évènement » est commun (hypothèse statistique fondamentale)
- Résultats finalement souvent comparables à ceux des analyses « classiques » (modèles ajustés sur les facteurs pronostiques)

## *Conclusions*

### Scores de propension - Conclusions

- Malgré des limites indiscutables, probablement la meilleure technique à employer pour permettre une comparaison aussi juste que possible de l'effet d'une intervention sur le pronostic au sein d'une cohorte observationnelle