

Compte-rendu du Conseil scientifique Cohorte ESPOIR

Mercredi 16 Décembre 2009

Étaient présents : J. Benessiano, F. Berenbaum, P. Boumier, A. Cantagrel, G. Chiocchia, B. Combe, M. Dougados, B. Fautrel, F. Guillemin, X. Mariette, O. Meyer, N. Rincheval, A. Saraux, T. Schaefferbeke

Remarques générales

1. Qualité des projets

La qualité moyenne des projets progresse. Les réponses pour « appel à projets » sur la cohorte ESPOIR devront émaner d'équipes comportant au mieux :

- (a) un biologiste, un généticien ou un épidémiologiste (selon les besoins)
- (b) un clinicien rhumatologue
- (c) un statisticien

afin d'améliorer la qualité des

- (a) objectifs poursuivis (parfois imprécis)
- (b) celle des variables devant faire l'objet des corrélations (choix raisonné des variables demandées dans la base de données)
- (c) celle du plan d'analyse statistique qui est le point habituellement « négligé » dans la rédaction des projets

2. Suivi des projets

Le choix des deux parrains est confirmé avec nécessité que l'un des deux au moins siège au Conseil scientifique lorsqu'un projet est à l'ordre du jour (1^{ère} demande et surtout suivi).

3. Cas particulier des projets de génétique

Joëlle Benessiano avait, jusqu'à Décembre 2009, assuré la centralisation des projets de génétique en effectuant la mise au format des SNPs demandés avant de transmettre à Kbiosciences ces listes après s'être assurée de l'absence de redondance. Un devis proformat était envoyé à Joëlle qui transmettait au généticien pour accord. Le porteur du projet devait adresser son accord avec l'adresse de facturation (intitulé de l'association loi 1901 qui devra acquitter la facture de Kbiosciences) de préférence sur papier à en tête de son association.

Désormais cette fonction centralisatrice est confiée à Philippe Dieudé qui tiendra le listing des SNPs (et des gènes) déjà étudiés et vérifiera l'absence de doublons. Il devra informer régulièrement les membres de la commission « génétique » du Conseil dirigée par Alain Cantagrel (C. Micelli, A. Constantin, G. Chiocchia). Un embargo de un an à compter de la date de transmission des résultats à la base de données (N. Rincheval) est confirmé afin de laisser le temps à l'équipe porteuse du projet de rédiger les papiers concernant les résultats obtenus. Après quoi, les résultats de la base seront accessibles aux autres demandeurs de projets. Le principe d'associer à une publication émanant d'une autre équipe l'auteur du travail initial est confirmé.

4. Extension d'un projet

Si durant ou après la réalisation d'un projet, l'auteur demande de compléter à partir du matériel dont il dispose son étude :

- (a) soit il sollicite l'autorisation du Conseil scientifique en s'adressant au secrétariat (exemple : dosage de l'IL21 en complément du dosage de l'IL6 demandé par X. Mariette) ;
- (b) soit, les objectifs sont modifiés ou il a besoin d'autres données de la base non sollicitées initialement ; dans ce cas il doit resoumettre un deuxième projet au Conseil scientifique qui statuera selon la procédure habituelle.

5. Enrichissement de la base de données

Il a été acté que la liste des data venant enrichir la base de données suite aux projets finalisés devra être mise à jour tous les six mois par N. Rincheval et sera mise à disposition des demandeurs de projets à l'occasion des deux appels d'offres annuels.

6. Nouveaux critères EULAR/ACR de PR

Tout nouveau projet donnant lieu à un article adressé après publication des nouveaux critères ACR/EULAR devra reclasser les patients de la cohorte ESPOIR selon ces nouveaux critères. (Il est possible dans du matériel complémentaire de faire figurer les résultats obtenus selon les critères 1987).

Suivi des projets en cours

Rappel :

- Tout article prêt à être envoyé à l'éditeur d'une revue doit être préalablement adressé 4 semaines avant à B. Combe et aux tuteurs du projet ESPOIR à l'origine des résultats à publier
- Tout résumé prêt à être envoyé à un congrès doit être adressé préalablement à B. Combe et aux tuteurs pour avis de conformité.
- Tout article ou résumé de congrès doit mentionner la cohorte ESPOIR et doit comporter des remerciements à celui à ceux qui ont suivi le projet
- Tout article accepté et tout résumé accepté dans un congrès doit être signalé à B. Combe avec envoi d'un exemplaire
- Le listing mis à jour annuellement sera disponible en ligne sur le site de la SFR.

Remarques sur les projets en cours (cf tableau général des projets acceptés)

- 05-01 P. Dieudé : fusionné avec 08-10
- 05-05 M. Dougados : pas de données transmises à N. Rincheval et pas de nouvelles données produites (pas d'analyse de sang, etc). Communications oral SFR en 2007 et 2008. Poster EULAR 2008. article refusé par Arthritis Care research et ARD, prévu pour resoumission à Rheumatology. La présentation des nouveaux critères ACR/EULAR ne va sans doute pas aider pour la publication.
- 06-03 C. Lukas : article en cours de rédaction
- 06-07 C. Cyteval : l'étude a été présentée au congrès européen d'imagerie à Vienne en Mars 2009 et au congrès national de radiologie / JFR 2009. Est acceptée pour publication dans la revue Radiology (impact factor 4.621)

- 07-01 X. Mariette : demande à doser l'IL21 en plus de l'IL6. Demande acceptée en Conseil car déjà mentionnée comme prolongement possible dans la demande initiale
- 07-03 J-F Boyer : article en cours de rédaction. La cohorte de contrôle MONICA serait intéressante comme référence (demande à A. Cantagrel de contacter son collègue cardiologue de Toulouse qui est impliqué dans cette cohorte)
- 07-04 P. Nicaise : Les data ont été envoyées à N. Rincheval. Les résultats ont été présentés sous forme de poster à l'ACR et un article est en cours d'écriture.
- 07-16 A.C Rat : Deux posters ACR et SFR. Article en cours de relecture par les coauteurs.
- 08-01 Th. Schaeffer et A. Cantagrel : projet à fusionner rapidement. Les SNPs doivent être traités chez Kbiosciences (et non localement à Bordeaux qui dispose d'une puce)
- 08-02 G. Chiochia : 600 sérums ont été traités mais il n'existe plus de réactif. 200 sérums en attente. Il est proposé de publier les résultats sur les 600 patients plutôt que de risquer des erreurs liées à l'utilisation d'un autre anticorps pour les 200 sérums restants.
- 08-03 A. Constantin : Les génotypages des SNPs du projet Apogée 1 vont être faits dans les 3 mois qui viennent par Kbiosciences. L'analyse des données sera faite dans les trois mois suivants. Nous espérons avoir des résultats à présenter dans un délai de 6 mois. Aucune communication actuellement.
- 08-05 C. Gaujoux-Viala : un article soumis à Arthritis Care Research refusé, actuellement en cours de modification pour soumission à ARD avant la fin du mois. Poster à la SFR 2009
- 08-06 F. Millot & G. Clavel : Manque un tableau avec les données démographiques des patients de la cohorte ESPOIR que doit donner N. Rincheval. Article en prévision à soumettre à ARD et en poster à l'EULAR
- 08-07 C. Saillot : Le projet n'a pas abouti car le Dr V. Byrkerk responsable de la cohorte TEACH à Toronto n'a pas fait parvenir les données.
- 08-08 M. Soubrier : L'étude statistique est en cours. Un abstract sera adressé à l'EULAR 2010
- 08-09 G. Chiochia : le contrat n'est pas signé alors que les génotypages ont été effectués !
- 08-10 P. Dieudé : fusionné avec 05-01 et 06-04. La totalité du génotypage a été effectuée et l'ensemble des données produites ont été envoyées à N. Rincheval dans la base d'ESPOIR. Pour l'exploitation des résultats (1) Corrélation génotype-phénotype PTPN22 (interaction avec le tabac) : influence sur production ACPA a baseline a abstract ACR 2009, oral SFR 2009, manuscrit en cours de finalisation (cible ARD) (2) Corrélation génotype-phénotype PAD14 (interaction avec le tabac) : influence sur la progression des érosions à 1 an : abstract ACR 2009, oral SFR 2009, manuscrit en cours de préparation (cible à définir).
L'intégralité des autres SNPs testés est actuellement en cours d'analyse sur (1) la susceptibilité génétique (comparaison vs contrôles) (2) corrélation génotype phénotype (tests intra-cohorte) (3) interaction gène-gène et gène-environnement. L'ensemble des analyses sera terminé d'ici maximum 3 mois ce qui devrait nous permettre d'exploiter rapidement les données.
- 08-12 I. Durand, B. Fautrel, F. Guillemin : Convention signée, données récupérées, analyses en cours, pas encore de communication dans les congrès

08-13 C. Escalas : le projet s'est déroulé dans le cadre d'un Master 2 dans le service d'épidémiologie et de biostatistique de Bichat. Mémoire de Master 2. Poster ACR et communication orale SFR. Article en cours de correction.

- 08-14 S. Pavy : la convention est signée, les données récupérées (mise à jour de la base octobre 2009) : données démographiques, cliniques et cytokines. Les analyses statistiques : sur la population entière : caractéristiques cliniques des patients TB latente (n=35) versus autres : pas de différence de profil. Sur la population appariée : appariement fait, analyse profil clinique et cytokinique en cours. La deadline est prévue mi-janvier pour l'analyse statistique, puis rédaction et soumission abstract EULAR fin janvier.
- 08-16 V. Vespérini : Les données sont en cours d'analyse statistique. Pas de communication en congrès. Projet d'article à terme.
- 09-01 L. Baconnier : A obtenu les données de la base, sauf les données radiologiques, en cours. L'analyse statistique devrait débuter d'ici fin janvier 2010.
- 09-02 V. Devauchelle : Fait avec un lecteur motivé le training lecture, vérifié la reproductibilité il y a un an (inter intra et courbe de Blant et Altman), envoyé la lecture d'un des centres afin que sa reproductibilité de lecture avec Cedrick Lukas soit mesurée. Lectures très avancées.

Discussion des projets pour l'appel d'offres décembre 2009

1. **G. Chiocchia** (Dosage de la protéine FADD sérique chez des patients atteints de polyarthrite)
2^{ème} soumission. Des précisions ont été demandées concernant la pertinence des dosages à M24 : l'auteur souhaite évaluer la variation des taux de FADD sérique selon la réponse thérapeutique au méthotrexate.

Réponse : projet à resoumettre en formulant mieux les objectifs et en précisant comment homogénéiser les résultats des dosages avec deux réactifs différents

2. **M. Soubrier** (Évaluation de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires dans la polyarthrite rhumatoïde de 2006 à 2009)
La question posée semble être « a-t-on tenu compte des bilans lipidiques pour instituer un traitement correcteur par les statines ? » L'objectif de l'impact des recommandations sur les pratiques semble impossible à évaluer. Le Conseil recommande de retirer cet objectif du projet

Réponse : accepté sous réserve des remarques du Conseil : n° 09-05

Parrain : AC Rat

3. **L. Nogueira** (Étude comparative de la valeur pronostique des trois sous-populations d'auto-anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) définies par leur réactivité vis à vis des épitopes immuno-dominants)
Le Conseil statue que l'étude portera sur les 600 sérums de M0 déjà reçus, ne voulant pas délivrer un aliquot supplémentaire de M0 pour cette étude.
A charge pour le demandeur d'étudier sur ces 600 malades si les différents ACPA sont prédictifs d'une évolution particulière (valeur diagnostique et pronostique).

Le Conseil propose que la demandeuse se rapproche de l'équipe clinique de Toulouse afin de mieux cerner les paramètres d'analyse pertinents pour la clinique.

Le Conseil demande s'il existe déjà un partenaire industriel et souhaite que la cohorte ESPOIR soit associée à tout contrat financier éventuel avec un industriel.

Seuls les critères ACR 1987 et ACR/EULAR 2010 devront être utilisés pour classer les patients en PR et non PR à M0 et M24.

Réponse : accepté n° 09-06

Parrain : O. Meyer

4. C. Gaujoux-Viala (Utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite débutante)

Le projet permettra de préciser les modalités d'utilisation du méthotrexate entre 2002 et 2005 (ces pratiques ont été modifiées depuis avec l'utilisation de doses plus fortes et le rapprochement des ascensions de doses).

Réponse : projet accepté n° 09-07

Parrain : B. Combe

5. S. Daddoun (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)

Réponse : projet accepté n° 09-08

Parrains : A. Saraux et F. Berenbaum

6. J-P Daurès (interpolation des données d'utilité par mapping et traitement de l'incertitude : application à la polyarthrite rhumatoïde)

Le Comité demande de préciser d'où viendra le sous-échantillon avec données manquantes ? En effet il n'y a pas de données manquantes dans la cohorte ESPOIR pour le questionnaire EuroQual.

Réponse : projet accepté n° 09-09

Parrains : F. Guillemin et B. Fautrel

7. L. Bacconier (Valeur prédictive des paramètres initiaux sur le risque à moyen terme de troubles psychologiques dans les polyarthrites rhumatoïdes débutantes)

Il s'agit d'une deuxième soumission.

L'auteur a pris en compte les critiques faites à l'occasion de la première soumission (états intermédiaires).

L'auteur s'est rapproché de l'équipe statistique du Pr Daurès. Le Conseil demande quelques explications sur la pertinence de l'utilisation du modèle de Markov dans le contexte de cette étude.

Réponse : projet accepté (après réponses aux questions) n° 09-10

Parrains : F. Guillemin et B. Fautrel

- 8. T. Poynard** (Bio-marqueurs de lésions hépatiques chez les sujets avec polyarthrite rhumatoïde avec ou sans traitement (DILI-RA)
Il s'agit d'une deuxième soumission.
L'étude en longitudinal est impossible faute de dosages effectués.
Seule une étude transversale paraît possible.
Les malades à M0 ont peu de chances d'avoir un score de fibrose différent d'un groupe témoin.
Seul le score de stéatose pourrait différer dont la signification n'est pas clairement liée à la PR.
La cohorte ESPOIR regroupant des patients débutant un rhumatisme inflammatoire ne semble pas le terrain le plus pertinent pour l'étude proposées (DILI-RA).
La quantité de sérum demandé à M0 reste rédhibitoire.

Réponse : projet refusé

Chaque demandeur recevra ce compte-rendu et le tableau anonymisé des évaluations selon la grille de jugement soumise au Conseil scientifique.

Calendrier de la prochaine réunion ESPOIR

Conseil scientifique : mercredi 23 Juin 2010 toute la journée

- Séance de « brain storming » sur les sujets non encore traités devant donner lieu à projets
- Consensus à établir Exemple : comment définir la réponse à un traitement dans la cohorte ESPOIR ? Est-ce le taux de maintien en low disease activity ? En effet ESPOIR n'est pas une étude thérapeutique et ne dispose pas de données sur l'efficacité des thérapeutiques laissées « libres »
- Analyse des projets en cours
- Analyse de l'appel d'offres de Juin 2010

Jeudi 1^{er} avril 2010 : lancement appel d'offres projets ESPOIR

Vendredi 30 Avril 2010 : deadline d'envoi des projets au secrétariat scientifique ESPOIR

Vendredi 28 Mai 2010 : deadline de retour des analyses des projets par les 3 referees.

Fait à Paris, le lundi 21 décembre 2009
Pr. Olivier MEYER