



COHORTE ESPOIR
COMPTE-RENDU DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
DU 23 novembre 2007 - PARIS

Etaient présents :

J. Benessiano (CRB Bichat), G. Chocchia (Cochin), A. Constantin (Toulouse), M. Dougados, (Cochin), G. Falgarone (Avicenne) , B. Fautrel (La Pitié), O. Meyer (Bichat), A. Saraux, (Brest).
 E Faucon (Laboratoires MSD).

Ordre du Jour

- Données disponibles actuellement
- 1 - Organisation générale
- 2 - Questions scientifiques propres au CS
 - . Lecture radio (incluant les 3/4)
 - . Diagnostic à 2 ans
 - . Rémission
- 3 - Point sur les projets en cours
- 4 - Projets soumis à ce CS et expertisé
- 5 - Projets soumis à ce CS et non expertisé

Rq

- prévoir d'inviter Cédric au CS pour parler du propensity score
- prévoir discussion sur signification des données radios
- Comparaison données radio selon cotation « Erosif O/N » et « SHS > SDD »

- Données disponibles actuellement

Inclusions : novembre 2002 à avril 2005		
Tous patients arrivés à M24 - Premiers patients arrivés à M60		
Données accessibles		
Type	Recueil	Disponibilité
▪ Clinique	M0, M6, M12, M18, M24, M36, M48, M60, M72, M84, M96, M108, M120	Gels M0, M6, M12 faits Gel M18, M24 → janvier 2008
▪ Sérum	M0, M6, M12, M18, M24, M60, M84, M120	M0, M6, M12, M18, M24
▪ ADN	Unique	Manque encore qq ADN
▪ Radiographie	M0, M6, M12, M18, M24,	Lecture M0 faite et disponible

	M60, M84, M120	Lecture MO + M12 faite → dispo janvier 2008 Lecture MO + M18 prévue mars 2008
▪ Echographie	MO, M6, M12, M18, M24, M60, M84, M120	MO, M6, M12, M24 pour 4 centres (Pitié, Brest, Bicêtre, Montpellier) → Données envoyées au Centre Coordination en décembre 2007
▪ IRM	MO	2 centres (Montpellier, Bicêtre) CD Rom et données de lecture disponibles au Centre Coordination

1 - Organisation générale

Rappel des règles de publication : congrès ou revues scientifiques

Présentation lors de congrès : poster ou communication orale

- Format avec fond ESPOIR à respecter impérativement
- « ESPOIR » ou « Cohorte ESPOIR » dans le titre de l'abstract
- Nom du tuteur dans les auteurs
- Communication de l'abstract avant soumission au centre de coordination (B Combe et N Rincheval) avec un délai de 10 jours avant la date limite de soumission pour validation (une absence de réponse équivaut à validation)
- Remerciements selon modèle préétabli
- Toujours mettre la référence princeps de la cohorte : Combe B, Joint Bone Spine 2007.

Cf. Annexe A

Suivi des travaux en cours

Il est assuré par Nathalie Rincheval, Bernard Combe et le Président du Conseil Scientifique.
Un état des lieux est présenté à chaque Conseil Scientifique.

Présentation au Congrès Français de Rhumatologie / SFR - Décembre 2008

Présentation sur ESPOIR dans la session « SFR : promoteur de recherche », mardi 4 décembre à 9h30.
Présentation de 50 minutes pour ESPOIR

- Bernard Combe (en remplacement de Bruno Fautrel) : Quels sont les patients inclus dans ESPOIR ?
- Bruno Fautrel (en remplacement de Xavier Mariette) : Les projets scientifiques d'ESPOIR

Email circulaire d'information pour tous les investigateurs et collaborateurs ESPOIR pour annoncer la session.

2 - Point sur les projets en cours

24 projets ont été soumis et validés sur leur principe, 2 restant en attente pour des raisons financières.

Le détail des projets est présenté en Annexe B.

Projets mis en attente lors de la réunion du CS de juin 2006

Deux projets avaient été mis en attente lors de la dernière réunion du CS car ils mettaient en jeu des intérêts commerciaux et devaient de ce fait être examinés en termes de valorisation future des résultats,

lesquels pouvant être récupérés ultérieurement par les fabricants des tests biologiques concernés.

A - Projet de Pascale Nicaise - Dosage des Ac anti-vimentine avec un kit commercial

Une proposition financière avait été faite à P Nicaise intégrant la mise à disposition des échantillons et l'analyse statistique (seule une analyse succincte était présentée dans le protocole). Le budget nécessaire n'a pas pu être mobilisé par P Nicaise.

Après discussion, le CS estime :

- que la mise à disposition des échantillons biologiques doit se faire au tarif des demandes externes (30 € par aliquote, soit 24 390 € pour 813 patients)
- qu'en raison de l'aide antérieure apportée par P Nicaise sur les dosages de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-CCP, le tarif de mise à disposition pouvait être ramené à 20 € par aliquote, soit 16 260 € pour 813 patients.

En l'absence de budget disponible, l'analyse statistique sera réalisée par P Nicaise et non par le centre de coordination.

B - Projet de Patrick Garnero - Dosage des marqueurs de dégradation du cartilage

P Garnero est d'accord sur le principe d'un contrat de partenariat financier. Le dossier est dans les mains d'INSERM Transfert et le CS attend un retour de leur part.

Projet validé par email durant l'été (fast track)

Bernard Combe a été contacté par un groupe de travail ACR / EULAR, animé par J Smolen et D Aletaha à Vienne, visant à redéfinir des critères diagnostiques de PR.

Une demande d'analyse sur les données ESPOIR a été formulée : le but était de définir à partir des données d'ESPOIR un premier set de critères, et de le valider par la suite sur les données de différentes autres cohortes. Le CS a discuté par email de ce projet durant l'été et a donné son accord pour la mise à disposition des données après signature d'une convention limitant l'utilisation des données au seul cadre scientifique du projet.

Une réunion de présentation des premiers résultats a été faite lors de l'ACR lors d'une réunion du groupe de travail et différents sujets d'inquiétude sont apparus :

- Le projet est un projet EULAR, sans implication officielle de l'ACR,
- ESPOIR semble la principale cohorte utilisable dans le cadre de ce projet, et les données des autres cohortes identifiées au départ ne semblent pas disponibles ou réellement exploitables.

Le Conseil Scientifique s'inquiète donc de ces éléments. Si ESPOIR représente un part trop importante des données analysées, le conseil serait d'avis de dénoncer la convention et de retirer l'agrément au groupe de travail en raison de la discordance entre la demande initiale et le projet final.

3 - Projets à venir

Il est rappelé que le dépôt de projet peut se faire :

- soit 2 fois par an lors des appels à projets du CS
- soit à tout moment pour des projets présentant un caractère plus urgent du fait de données nouvelles dans la littérature.

Dans tous les cas, les projets sont revus par 2 experts internes au conseil scientifique et 1 expert extérieur.

Pour information : un projet sur les critères diagnostiques de PR à partir des données de M24 va être déposé

par Alain Saraux et Bruno Fautrel dans les semaines à venir.

4 - Projets soumis à ce CS et expertisé

A - Projet de Gilles Chocchia - Génotypage global par puce Affymetrix

Titre - Association de polymorphismes de gènes avec la polyarthrite rhumatoïde : Etudes de corrélation avec le polymorphisme de gènes et la sévérité structurale de la maladie, la présence de marqueurs biologiques (anti-CCP et FR).

Etat des connaissances - Actuellement et malgré les progrès récents de la génétique et les efforts de caractérisation de la PR sur le plan biologique et clinique, le diagnostic et le pronostic de cette maladie restent difficiles. L'avènement récent de technologies à haut débit a permis d'obtenir des avancées majeures dans la découverte de gènes de susceptibilité ou de protection dans plusieurs pathologies autoimmunes. La mise en place de cohortes françaises d'une grande qualité avec suivi longitudinal permet aujourd'hui d'approcher le diagnostic et le pronostic de la PR à l'aide de ces nouveaux outils technologiques. La recherche et la mise en évidence de marqueurs génétiques associés à la PR et au caractère érosif sont essentielles dans la démarche thérapeutique.

Objectif - Notre objectif principal est d'établir une étude de 500 000 SNPs dans la PR pour identifier de nouveaux polymorphismes de susceptibilité et pour développer de nouveaux outils de pronostic.

Patients et méthodes

Le génotypage global est prévu pour l'ensemble des patients atteints de PR et les patients avec arthrite indifférenciée. Nous prévoyons une analyse en plusieurs temps. A partir des données recueillies à l'occasion de la visite à 2 ans, les malades seront répartis en 2 groupes en fonction de la question posée : 1) le groupe des PR et le groupe des arthrites indifférenciées ; 2) le groupe des PR avec érosion et celui des PR sans érosion, 3) le groupe des PR avec auto-anticorps et celui sans auto-ACs (FR et/ou anti-CCP).

Le génotypage à haut débit des patients de la cohorte ESPOIR sera réalisé au sein de la plate-forme de l'Institut Cochin en utilisant la technologie Affymetrix. Les analyses statistiques d'association au sein des cohortes ESPOIR et VeRA seront initialement faites séparément puis combinées.

Faisabilité - L'association de notre groupe de recherche associée à celui de Xavier Le Loët, d'une plate-forme interne à l'Institut Cochin dédiée à la manipulation et analyse de puces à ADN, et de deux laboratoires spécialisés dans la gestion et l'analyse de données génétiques à haut débit.

Résultats attendus - Nous espérons grâce à l'étude combinée de la cohorte ESPOIR et de la cohorte VeRA mettre en évidence une association entre des polymorphismes de gènes et la polyarthrite rhumatoïde, le développement d'érosion ou le développement d'auto-anticorps.

Des critiques substantielles ont été formulées par les 3 experts (Annexe C), avec comme principaux points :

- Un manque de puissance : ce type d'analyse WGS (Whole Genome Scan) se fait en général sur des effectifs supérieurs à 1000
- De nombreux faux positifs : étant donné le nombre de SNP testés, on peut s'attendre à avoir jusqu'à 25 000 faux positifs
- La nature des témoins : le projet va comparer des PR à des rhumatismes inflammatoires indifférenciés ; des témoins sains seraient utiles
- Une absence d'analyse statistique présentée (mais G Chocchia est associé à une équipe dont la compétence dans ce domaine est indiscutable)
- Un problème de budget : ces analyses représentent un budget de 500 000 €, non disponible à ce jour.

Décision :

Le CS a pour objectif de favoriser la dynamique de recherche des porteurs du projet, lesquels sont conscients des difficultés méthodologiques du projet.

De ce fait, étant donné qu'il n'existe pas d'autres équipes intéressées par les analyses par puces Affimetrix au sein d'ESPOIR et que la quantité d'ADN demandée est très raisonnable, le CS a validé le projet.

- Les échantillons seront mis à disposition de G. Chocchia après que le budget ait été rassemblé,
- Deux tuteurs sont désignés pour suivre le projet : Corinne Miceli-Richard et Alain Cantagrel.

B - Projet d'Anne-Christine Rat - Description et facteurs associés à la fatigue

Titre : Description et facteurs associés à la fatigue au cours des polyarthrites débutantes

Justification : La fatigue est un symptôme fréquent au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et est une préoccupation majeure des patients. Le retentissement de la fatigue sur les différentes dimensions de la qualité de vie est important notamment au cours des premières années d'évolution de la PR.

Confirmer le rôle des variables associées à la fatigue et étudier leurs parts respectives doit permettre de pouvoir interpréter les mécanismes de la fatigue pour en améliorer la prise en charge.

Objectif : L'objectif principal de l'étude est de déterminer les facteurs associés à la fatigue chez les patients suivis pour *polyarthrite débutante* en France

Les Objectifs secondaires sont de décrire l'évolution de la fatigue au cours de la première année et déterminer l'impact de la fatigue sur la qualité de vie des patients.

Matériel et méthodes : Tous les patients inclus dans la cohorte ESPOIR seront inclus dans l'analyse.

L'étude est fondée sur les données recueillies lors de la visite d'inclusion, 6 mois et à 1 an de la cohorte.

La fatigue a été mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (0-100 mm) asthénie et de la dimension 'vitalité' du questionnaire SF36 qui comporte 4 items.

L'analyse des relations entre fatigue et facteurs associés sera réalisée par des régressions linéaires multiples : la dimension vitalité du SF36 et l'EVA asthénie seront les variables dépendantes de 2 modèles différents.

L'évolution des scores de fatigue au cours du temps sera analysée par des analyses de variances sur mesures répétées. Les facteurs associés aux variations des scores de fatigues seront étudiés en analyse multivariée par modèles mixtes.

Perspectives : Cette étude permettra de confirmer le rôle de certaines variables associées à la fatigue et d'étudier leurs parts respectives ce qui devrait permettre de pouvoir mieux interpréter les mécanismes de la fatigue pour en améliorer la prise en charge.

Le projet a été favorablement ou très favorablement évalué par les 3 experts (Annexe D).

Décision :

Le projet a été validé par le CS.

Le tuteur du projet est Patrice Fardellone.

5 - Projets soumis à ce CS et non expertisé

Un dernier projet a été déposé avant la date limite par Florence Millot et Gaëlle Clavel d'Amiens :

« Prévalence des érosions osseuses en échographie chez le sujet sain et comparaison à une population de polyarthrite débutante ».

Dans sa version initiale, ce projet était centré sur les sujets sains ; les demandeurs souhaitaient utiliser les données échographiques ESPOIR comme témoins, mais ne fournissaient pas d'informations nécessaires que le projet puisse être évalué par le CS. Un nouveau projet a été déposé et il sera examiné d'ici le prochain CS.

6 - Points divers

L'idée d'une réunion scientifique ESPOIR est lancée : il s'agirait d'une journée de travail visant à rédiger différents protocoles d'analyse sur des questions d'intérêt autour d'ESPOIR.

La faisabilité du projet va être étudiée.

Prochaine réunion du CS : Jeudi 19 juin 2008

- Date limite de dépôt des projets scientifiques : 28 février 2008

- Lors de cette réunion, en plus de l'analyse des projets scientifiques, un temps d'une heure sera consacré à deux discussions méthodologiques sur :

- . l'établissement de scores de propension (*propensity score*) : 30 mn

 - orateur pré senti Cédric Lukas

- . l'analyse des dégâts structuraux (notion de SDD, définition d'un patient progressateur) : 30 mn

 - orateur pré senti Valérie Devauchelle-Pensec

Annexes

A - Règles de communications ESPOIR - Articles

1. Mentionner en cas de publication le nom de "Cohorte ESPOIR" dans le titre ou le sous-titre de chaque article et de chaque communication à congrès.
2. Faire figurer dans les co-auteurs un ou deux membres de la Cohorte ESPOIR désignés par le comité de pilotage : en pratique, mettre le tuteur s'il a été désigné ou demander à Nathalie RINCHEVAL ou à moi-même d'effectuer le tirage au sort et de vous adresser les noms.
3. Adresser le manuscrit pour relecture avant soumission, au comité de pilotage.
4. Faire figurer en remerciements les représentants des centres cliniques et biologiques mais également la Société Française de Rhumatologie, l'INSERM et les partenaires privés selon une formule qui peut être proche de celle de l'article princeps ci-dessous

" An unrestricted grant from Merck Sharp and Dohme (MSD) was allocated for the first 5 years. Two additional grants from INSERM were obtained to support part of the biological database. The French Society of Rheumatology, Abbott, Amgen and Wyeth also supported the ESPOIR cohort study. "

"We also wish to thank Nathalie Rincheval who did expert monitoring and data management and all the investigators who recruited and followed the patients (F. BERENBAUM, Paris- Saint Antoine, MC. BOISSIER, Paris-Bobigny, A .CANTAGREL, Toulouse, B. COMBE , Montpellier, M.DOUGADOS, Paris-Cochin, P FARDELONNE, Amiens, B. FAUTREL, P BOURGEOIS, Paris-La Pitié, RM. FLIPO, Lille , Ph. GOUPILLE, Tours, F. LIOTE, Paris- Lariboisière, X. LE LOET Rouen, X MARIETTE, Paris Bicetre, O MEYER, Paris Bichat, A.SARAUX, Brest, Th SCHAEVERBEKE, Bordeaux,J. SIBILIA, Strasbourg)"

Et selon les cas: V. Devauchelle for expert x-ray reading (si RX J0) ou C Lukas (si radio M0,M6,M12), ou S. Martin who did all the central dosages of CRP, IgA and IgM rheumatoid factor and anti-CCP antibodies....

Ces remerciements doivent figurer non seulement sur les manuscrits soumis à publication mais également sur les posters et les diapositives présentés en congrès.

Si utilisation des échantillons de la bibliothèque faire figurer dans la partie "Méthode" une phrase du genre:

" One biological resources centre (Paris-Bichat, Joelle Benessiano) was in charge of centralising and managing biological data collection."

5. Je vous réadresse qqes diapositives ,le masque le logo de la Cohorte ESPOIR qu'il convient de faire figurer sur les posters mais également lors des communications orales en utilisant systématiquement, si possible, le même masque.

6. Je vous rappelle la nécessité de faire figurer dans tous communications, posters ou articles dans la partie méthodologie la référence à l'article princeps dont je vous rappelle ci-joint la référence.

Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, Dougados M, Fardellone P, Fautrel B, Flipo RM, Goupille P, Guillemin F, Le Loet X, Logeart I, Mariette X, Meyer O, Ravaud P, Rincheval N, Saraux A, Schaeffer T, Sibilia J. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. Joint Bone Spine 2007;74(5):440-5.

- 7 Adresser systématiquement une copie de l'article publié ou de l'abstract accepté au centre de coordination (NR ou BC)

Annexe B - Etats d'avancement des projets déjà validés

Demandeur	Désignation du projet	Accord CS	Tuteurs	Convention	Résultats / Publications
1 G. Chiocchia	Transcriptome synovial.	juin-04		Signée	Problème de matériel (qualité insuffisante)
2 V. Devauchelle A. Saraux	Utilité de la radiographie des avant pieds de $\frac{3}{4}$ pour la détection des érosions des rhumatismes inflammatoires débutants.	nov-04		Signée	SFR 2006 EULAR 2007 Soumission A&R
3 A. Saraux (A. Binard)	Intérêt de la réalisation systématique d'un hémogramme et d'une étude des fonctions rénales et hépatiques devant un rhumatisme inflammatoire débutant.	juin-06		Signée	SFR 2007 Attente données VERA pour analyse conjointe
4 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 ?	juin-06		Signée	SFR 2007 Article en cours → 2008
5 C. Lukas	Identification des déterminants de la prise en charge initiale d'une polyarthrite débutante.	nov-04		Signée	SFR 2005 EULAR / ACR 2006 Soumission J Rheumatol
6 C. Lukas	La progression radiologique initiale et le pronostic fonctionnel à court terme d'une polyarthrite débutante peuvent-ils être modifiés par l'instauration précoce d'un traitement de fond ?	juin-06		En cours ?	Lecture M12 faite Attente données ESPOIR
7 P. Dieudé	Recherche de facteurs génétiques diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde : études des gènes PTPN22 et TNFR2.	juin-05		Signée	Analyses en cours Fin prévue janvier 2008
8 P. Dieudé	Recherche de facteurs génétiques diagnostiques pouvant influencer l'âge de début de la PR : étude des gènes PDCD1, CTLA4, PADI4, MCH2TA et RANKL.	nov-06	A Saraux	Signée	Analyses en cours Fin prévue janvier 2008
9 M. Dougados	Arguments cliniques pour une polyarthrite rhumatoïde en cas d'arthrite récente.	nov-05		Signée	SFR/EULAR 06 Inclusion des données HLA → EULAR 2008

10	F. Etchepare (T. Funck-Brentano)	Performance de l'échodoppler pour déterminer le caractère érosif d'une polyarthrite débutante.	nov-05		Signée	EULAR/SFR 2007 Article en cours
11	X. Le Loët (T. Lequerré)	Analyse du transcriptome de la synoviale de rhumatismes inflammatoires débutants non traités : étude pilote en vue d'identifier des marqueurs précoces du diagnostic.	juin-05		Signée	Problème de matériel
12	B. Fautrel	Délai de prise en charge rhumatoïde des personnes consultant pour une polyarthrite débutante.	nov-05	B CombeF Berenbaum	Signée	SFR 2006 EULAR/ACR 2007
13	A. Constantin	Validation de l'association entre une nouvelle classification des allèles HLADRB1 et la progression des lésions structurales au cours de la 1ère année d'évolution de la PR.	juin-05	X Le Loët	Signée	Problème de typage (réflexion technique en cours)
14	A. Constantin	Étude d'association entre des polymorphismes de gènes de métalloprotéases matricielles et le caractère persistant et érosif à 1 an d'un rhumatisme inflammatoire débutant.	juin-05		Signée	Génotypage fait Attente données ESPOIR
15	JE. Gottenberg	Intérêt diagnostique et pronostique du dosage des marqueurs d'activation lymphocytaire B au cours des polyarthrites rhumatoïdes récentes.	nov-05		Signée	EULAR/ACR/SFR 2007 Article avec projet 18 → cible A&R
16	JE. Gottenberg	Rôle du profil de sécrétion cytokinique sérique dans l'activation lymphocytaire B précoce et le pronostic des polyarthrites récentes.	juin-07	A Cantagrel	signée	Choix des techniques en discussion
17	G. Mouterde	Étude du profil clinique, biologique et radiologique des arthrites récentes facteur rhumatoïde et ou ANTICCP positives.	nov-05		Signée	Analyse en cours
18	C. Miceli	Recherche d'association du polymorphisme-871 T/C du promoteur BAFF avec la PR- Etude de corrélation avec le niveau d'expression sérique de BAFF, l'activité et la sévérité structurale initiale de la maladie.	juin-06		Signée	SFR2007 Article avec projet 15 → cible A&R

19	M. Benhamou	Evaluation de l'adéquation entre la pratique des rhumatologues pour le choix du 1er traitement de fond prescrit devant une PR récente et les recommandations pour la pratique clinique.	juin-06	T Schaeverbeke J. Sibia	Signée	ACR/SFR 2007 Soumission en cours (ARD)
20	C. Cyteval	Etude du suivi des IRM des polyarthrites indifférenciées récentes = intérêt diagnostique, optimisation des examens, facteurs pronostiques.	juin-06		Signée	Analyses en cours
21	C. Salliot	Evaluation des facteurs génétiques, socioprofessionnels et de la co-morbidité comme facteurs associés de la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde chez les patients souffrant d'arthrite et de leur influence sur la sévérité/activité du rhumatisme.	juin-07	A Saraux	signée	Arrivée à Toronto en novembre Analyses non débutées
22	P. Nicaise	Intérêt des anticorps anti-vimentine citrullinée pour le diagnostic de PR débutante.		A Cantagrel	En attente	Problème financier
23	P. Garnero	Analyse combinée de marqueurs biologiques pour le diagnostic et la prédiction de la progression de la PR débutante.		O Meyer	En attente	Problème financier
24	D. Aletaha	Elaboration des critères de classification EULAR/ACR.	Fast-track 07/2007		signée	Analyses en cours
25	JF. Boyer	Analyse comparative de la prévalence des FdR CV dans une cohorte française de rhumatismes inflammatoires débutants (Comparaison MONICA)	juin-07	X Mariette	Signée	Attente des données

Annexe C.1 : Evaluation du projet de G Chocchia - Analyse par puce Affimetrix - Expert interne 1

**Projets scientifiques ESPOIR
Dossier D'EVALUATION**

Titre du Projet	Association de polymorphismes de gènes avec la polyarthrite rhumatoïde : Etudes de corrélation avec le polymorphisme de gènes et la sévérité structurale de la maladie, la présence de marqueurs biologiques (anti-CCP et FR)
Nom du coordinateur	Chiocchia Gilles

Nom/prénom et signature de l'expert	Interne 1
-------------------------------------	-----------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) <i>- objectifs clairement définis et bien ciblés</i> <i>- l'approche proposée permet au projet d'aboutir</i>	Score : 2,5
--	-------------

Ce projet de recherche est très intéressant et méritera d'être mené à terme lorsque certains points seront précisés.

L'approche proposée concerne une analyse d'association « whole genome scan » testant 500.000 SNPs. La problématique principale de ce type d'approche est le nombre de tests effectués très important ; les corrections statistiques qui en découlent nécessitent l'étude d'un effectif important de patients et de témoins :

A titre d'exemple, parmi les travaux cités par le porteur du projet, l'association démontrée dans la PR (Polymorphismes TRAF1/C5), en utilisant 300.000 SNPs (soit moins que dans le projet actuel), faisait appel à 1500 patients et 1000 témoins.

Une approche identique a été utilisée pour l'identification de polymorphismes de l'IL23R et maladie de Crohn (Duerr et al, Science 2006). Cette étude a nécessité l'analyse de 567 patients et 571 témoins en génotypant 300.000 SNPs.

La puissance de démonstration avec les patients de la cohorte ESPOIR seule est donc limitée si les PR certaines à 2 ans représentant environ 50% de la population totale, peut-être plus. D'où l'idée intéressante de génotyper également la cohorte VeRA (310 patients). Le nombre total de patients ayant une PR sera ainsi supérieur à 700 à priori ce qui pourrait être suffisant (bien qu'encore limité si l'on regarde les patients CCP+)

Mais

la cohorte de comparaison sera

1. en effectif minoritaire par rapport à la population de PR (300 patients ? il faut connaître ces chiffres précisément) vs 700 PR
2. de caractéristiques phénotypiques extrêmement hétérogènes (depuis les connectivites en passant par des SPA et les sarcoïdoses) ce qui est un obstacle en génétique.

Le comparatif ne me semble donc pas pertinent, d'autant que certains facteurs de prédisposition génétiques

sont communs à plusieurs maladies auto-immunes et donc pourraient être présents dans la population de PR comme d'arthrites indifférenciées, ce qui affaiblira encore la puissance des tests...

L'idée de collecter des témoins est pour cette raison excellente mais ce travail de collection nécessitera du temps et n'est pas débuté.

Les analyses en sous groupes selon la présence ou non d'érosions et d'auto Ac s'effectuera sur des effectifs trop faibles à mon sens pour démontrer une association. Les approches par puces avec 500.000 SNPs sont plutôt utilisées pour l'identification de facteurs de susceptibilité génétique, les corrélations phénotypes/génotypes étant effectuées dans un deuxième temps sur des cohortes indépendantes, une fois l'association à la maladie confirmée.

2/ Innovation

Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question

Score : 4

Commentaires :

Les approches de ce type sont encore peu nombreuses au niveau international et constituent une approche novatrice ayant montré des résultats probants récemment (Maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante, PR).

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir

En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?

Score : 3

Commentaires :

La cohorte ESPOIR est indispensable pour répondre à la question en ce sens qu'elle comporte un nombre important de patients. Ce nombre reste cependant encore insuffisant pour répondre à la question posée et doit en effet être poolée à la cohorte VeRA pour avoir suffisamment de puissance de démonstration. Mais cette analyse sans groupe comparateur adapté ne peut être efficace.

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet

Demande biologique adéquate...

Score : 5

Commentaires :

La quantité d'ADN demandée est très faible (c'est bien car cela ne consomme pas trop la banque d'ADN d'ESPOIR) compte tenu du nombre de polymorphismes étudiés et adéquate au projet.

5/ Evaluation méthodologique et statistique

Score : 2

Commentaires :

Aucune analyse statistique n'est proposée pour évaluer la capacité des 2 cohortes à répondre aux questions posées.

Il faut connaître avec précision : le nombre de patients ayant une PR certaine, le nombre de patients avec érosions et ceux avec anti-CCP positifs en poolant les 2 cohortes.

La cohorte de comparaison est inadéquate pour les raisons citées plus haut. Il faut collecter des témoins sains.

6/ Qualité de l'équipe <i>Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet</i>	Score : 5
Commentaires : Les équipes impliquées ont une maîtrise parfaite de ce type d'approche. La plateforme de génomique de l'hôpital Cochin est parfaitement adaptée à ce type d'approche.	

7/ Budget Le plan financier est bien détaillé et adapté	Score : 2
Commentaires : Le budget proposé par individu est probablement juste mais n'a pas pris en compte le génotypage de la cohorte VeRA (soit 310 sujets de plus = 150.000 euro de plus). Si l'on considère qu'il faut plutôt génotyper des témoins sains que des polyarthrites inclassées, il faudra envisager 700 sujets supplémentaires (mais pas les 300 rhumatismes inclassés de la cohorte ESPOIR) soit un total de 400 PR certaines d'ESPOIR + 300 de Vera + 700 témoins = 1400 sujets (=700.000 euros). Aucun financement n'est encore disponible à ce jour. Donc pas de visibilité sur la faisabilité du projet.	

8/ Résumé de l'évaluation et recommandations	Score global (0 à 5): 3
Commentaires : L'idée est novatrice et mérite d'être encouragée mais le projet est à mon sens prématuré par l'absence de visibilité des financements et par le nombre trop faible et hétérogène du groupe comparateur (arthrites indifférenciées) qui impose de se reposer la question d'une comparaison avec des témoins sains et donc leur recrutement. Ce projet est très intéressant et mériterait un effort national de collection des témoins pour en permettre la réalisation.	

Annexe C.2 : Evaluation du projet de G Chocchia - Analyse par puce Affimetrix - Expert interne 2

Projets scientifiques ESPOIR Dossier D'EVALUATION
--

Titre du Projet	Association de polymorphismes de gènes avec la PR : Etudes de corrélation avec le polymorphisme de gènes et la sévérité structurale de la maladie, la présence de marqueurs biologiques (anti-CCP et FR)
Nom du coordinateur	Chiocchia Gilles

Nom/prénom et signature de l'expert	Interne 2
-------------------------------------	-----------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) <i>- objectifs clairement définis et bien ciblés</i> <i>- l'approche proposée permet au projet d'aboutir</i>	Score : <p style="text-align: center;">5</p>
--	--

Commentaires :

L'analyse de la demande déposée par Gilles Chiocchia et Xavier le Loët est avant tout une analyse stratégique et politique, dans le sens où faire une étude de criblage à haut débit sur les gènes de susceptibilité des patients de la cohorte ESPOIR est une nécessité, un incontournable pour notre discipline hexagonale. On peut difficilement parler d'excellence scientifique dans ce projet qui est surtout une déclaration d'intention. L'identification des 500 000 SNPs ne pose probablement pas de problème technique avec l'aide d'une des plate-formes de génotypage d'Evry.

Les vrais questions concernent l'analyse des données. Une ébauche de réponse est présente dans le dossier quand Gilles Chiocchia propose 3 types de comparaison : PR versus arthrites indifférenciées, PR avec au moins 1 érosion versus PR sans érosion, PR avec anti-CCP versus PR sans anti-CCP à 2 ans.

Les auteurs du projet se limitent à ces 3 types de question mais il serait possible d'étendre les questions pertinentes pour en dresser une liste importante.

D'autre part, il est soulevé la question fondamentale de l'utilisation des données génétiques de la cohorte ESPOIR en terme de susceptibilité. Ceci ne pourra être fait que si nous possédons une cohorte témoin. Je serai personnellement très favorable à ce que ceci devienne un des objectifs d'ESPOIR en constituant une cohorte de témoins sains appariés par centre participant pour permettre la même diversité géographique que celle qui compose la cohorte « Patients ». le problème est de trouver le budget et de rentrer dans la lourdeur administrative de la constitution d'une cohorte d'ADNs témoins.

En clair, et ceci est une décision importante à prendre par le conseil scientifique, en tant qu'expert porteur de ce dossier (mais dans le cas présent, tous les membres du CS sont experts) je ferai les propositions suivantes :

1 - Il faut accepter que Gilles Chiocchia (dont l'excellence scientifique de son travail et de son équipe est totalement reconnue) puisse être le responsable de ce travail de criblage à haut débit sur l'ADN de l'ensemble des patients de la cohorte ESPOIR.

2 - Il faut que Gilles Chiocchia accepte de définir de façon précise les questions auxquelles il souhaite répondre et les données du cahier d'observation ESPOIR dont il aura besoin pour répondre à ces questions précises.

3 - Il faut que Gilles Chiocchia s'engage à faire connaître les résultats du criblage dès qu'ils seront disponibles aux membres du conseil scientifique d'ESPOIR de façon à favoriser des approches gène-candidats par les équipes potentiellement intéressées.

4 - Il faut que toute équipe ayant des questions pertinentes à poser (et il y en a beaucoup plus que les 3 proposées dans ce projet) à partir du matériel disponible (cohorte ESPOIR et résultats du criblage haut débit) puisse accéder, après accord du CS bien sûr, à l'ensemble des données du travail génétique. Il serait entendu que les projets de ce type ne pourraient être analysés par le Conseil Scientifique ESPOIR qu'après obtention des résultats du criblage. En d'autres termes, après obtention des résultats du criblage, l'équipe de Gilles Chiocchia répondrait aux 3 questions posées dans le projet soumis et les résultats tomberaient dans la data-base ESPOIR accessible à l'ensemble des demandeurs de projets.

5 - La constitution de la cohorte témoin est un enjeu très important pour notre travail. Il est souhaitable que le CS discute de sa faisabilité et de la meilleure stratégie.

Le dernier point à aborder concerne le budget. Gilles annonce un coût de 500 euros par individu, soit 400 000 euros. Je pense qu'il relève de la responsabilité du Conseil Scientifique ESPOIR d'avoir une idée de la stratégie de « lever de fonds » pour pouvoir mener à bien ce travail avant de donner un avis définitivement favorable à ce projet. Il est fait état d'une demande de PHRC national, ce qui suppose que les 14 centres de la cohorte ESPOIR soient concernés par cette demande (ce à quoi je suis personnellement très favorable). De même, la demande auprès de la SFR devrait être faite au nom de la cohorte ESPOIR.

Ce projet devrait être un projet communautaire mené sous le label « ESPOIR » avec un pilotage assuré par G Chiocchia et X Le Loët.

Bonne discussion !!!

2/ Innovation	Score :
<i>Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question</i>	3
Commentaires :	

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir	Score :
En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?	4
Commentaires :	

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet	Score :
Demande biologique adéquate....	4
Commentaires :	

5/ Evaluation méthodologique et statistique	Score : 3
Commentaires :	
6/ Qualité de l'équipe <i>Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet</i>	Score : 5
Commentaires :	
7/ Budget Le plan financier est bien détaillé et adapté	Score : 1
Commentaires :	
8/ Résumé de l'évaluation et recommandations	Score global (0 à 5): 5
Commentaires : La recommandation de l'expert est de discuter au conseil scientifique ce projet très important.	

Annexe C.3 : Evaluation du projet de G Chocchia - Analyse par puce Affimetrix - Expert externe

Projets scientifiques ESPOIR
Dossier D'EVALUATION

Titre du Projet	Association de polymorphismes de gènes avec la polyarthrite rhumatoïde :
	Études de corrélation avec le polymorphisme de gènes et la sévérité structurale de la maladie, la présence de marqueurs biologiques (anti-CCP et FR)
Nom du coordinateur	

Nom/prénom et signature de l'expert	Externe
-------------------------------------	---------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) - objectifs clairement définis et bien ciblés - l'approche proposée permet au projet d'aboutir	Score : 1
---	-----------

<p>Commentaires :</p> <p>Ce projet de recherche génétique très ambitieux visant un nombre d'objectifs considérable:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Identification de nouveaux gènes de susceptibilité de la PR selon une approche cas- contrôle 2- Identification de marqueurs génétiques prédictifs d'une atteinte structurale précoce de la PR 3- Identification de marqueurs génétiques spécifique d'une sous population de PR (anti-CCP positif versus anti-CCP négatif ou autre...) 4- Identification de facteurs génétiques prédisposant à l'évolution d'une arthrite récente vers le diagnostique de PR <p>Chaque approche constitue un projet en soit</p> <p>Objectifs 1 « Identification de nouveaux gènes de susceptibilité de la PR selon une approche cas-contrôle » : l'équipe ne possède pas de cohorte de sujets contrôles matchés (appariés pour le sexe, l'âge et l'ethnie) pour la cohorte ESPOIR, donc non-réalisable à courte ou moyenne échéance. La constitution de l'échantillon contrôle et longue / coûteuse et pour le moment incertaine (projet non débuté / pas d'accord avec l'EFS / pas de CCPRB obtenu).</p> <p>Objectifs 2, 3 et 4 :</p> <p>Ces 3 projets soulèvent plusieurs questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La méthodologie de WGS par puce à ADN 500K ne peut s'appliquer à des volumes modestes de patients (cohorte VERA environ 240 PR ACR 1987, ESPOIR 500 PR). Le problème est celui d'un défaut de puissance de détection (<u>qui ne figure pas dans le projet de GC</u>) - - Un génotypage WGS avec une puce à 500K implique au risque alpha de 5% l'apparition de 25 000 SNPs
--

faux positifs. Ce type d'approche est réalisable sur des cohortes d'environ 1000 patients et d'environ 1000 contrôles (ou >1000PR et > 1000 arthrites indifférenciées...). Avec cohorte de réplication cas/contrôle de volume équivalent ou >.

- C'est d'ailleurs le cas des travaux auquel fait référence GC dans son argumentaire.
-

Projet très ambitieux qui semble difficilement réalisable

2/ Innovation

Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question

Score :3

Commentaires :

Les buts du projet s'inscrivent dans une problématique actuelle de la PR, mais l'approche WGS et le faible volume de patients par groupe homogène sont inadaptés aux questions posées.

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir

Score :1

En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?

Commentaires :

En rien pour l'identification de gènes de susceptibilité de la PR

Le design du projet de GC à le mérite de poser la question de l'utilisation de la cohorte ESPOIR en tant que 1)cohorte de réplication et/ou 2) banque d'ADN destinée à élargir le volume d'une cohorte déjà existante pour tout futur projet de recherche génétique.

Aucun arguments ne permet d'avancer que ESPOIR puisse constituer d'emblée une cohorte de réplication des résultats observés sur VERA (notamment type, mode et dates de recueil des data)

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet

Score :2

Demande biologique adéquate....

Commentaires :

L'équipe de GC n'a pas demandé l'accès aux data radiographiques ce qui est essentiel pour l'identification de marqueur pronostiques génétique d'une atteinte structurale

5/ Evaluation méthodologique et statistique

Score :0

Commentaires :

Les problèmes de design de l'étude ont déjà été évoqués plus haut.

Absence de calcul de puissance de détection et de réplication

La méthodologie génétique et statistique n'est pas précisée dans le projet de recherche

6/ Qualité de l'équipe

Score :1

Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet

Commentaires :

Cette équipe de recherche n'est pas référente dans le domaine de la génétique des maladies complexes, notamment la PR.

7/ Budget Le plan financier est bien détaillé et adapté	Score :1
Commentaires : Le budget de ce projet est considérable allant de 290 KEuros à 490 KEuros selon les dépositaires du projet. L'absence de financement préalablement obtenu pour débiter le projet rend ce dernier difficilement réalisable.	

8/ Résumé de l'évaluation et recommandations	Score global (0 à 5): 1
Commentaires : Projet de recherche génétique très ambitieux visant un grand nombre d'objectifs mais qui semble peu réalisable du fait de : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence d'information précise sur la méthodologie génétique, la plate forme de génotypage utilisée, le type d'analyse statistique envisagé, la puissance de détection. - Volumes homogènes de patients trop modeste - Pas forcément en adéquation avec la cohorte VERA - Pour le moment sans aucun financement obtenu - Équipe sans réelle expertise dans le domaine de la génétique des maladies complexes Peut être faudrait il proposer un projet moins ambitieux, en détaillant précisément la méthodologie qui fait défaut dans le projet actuel.	

Annexe D.1 : Evaluation du projet de AC Rat - Projet Fatigue - Expert interne 1

Projets scientifiques ESPOIR Dossier D'EVALUATION
--

Titre du Projet	Description et facteurs associés à la fatigue au cours des polyarthrites débutantes
Nom du coordinateur	Anne-Christine Rat

Nom/prénom et signature de l'expert	Interne 1
-------------------------------------	-----------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) <i>- objectifs clairement définis et bien ciblés</i> <i>- l'approche proposée permet au projet d'aboutir</i>	Score : 5
--	-----------

Commentaires :
 L'objectif principal et les objectifs secondaires de l'étude sont parfaitement définis et ciblés : « déterminer les facteurs associés à la fatigue chez les patients suivis pour polyarthrite débutante en France et décrire l'évolution de la fatigue au cours de la première année et déterminer l'impact de la fatigue sur la qualité de vie des patients ». L'approche méthodologique reposant sur une étude longitudinale en population adulte (cohorte ESPOIR) et l'utilisation de questionnaires adéquats permet de répondre aux questions posées.

2/ Innovation <i>Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question</i>	Score : 4
--	-----------

Commentaires :
 Si la question de la fatigue au cours de la PR a déjà été abordée, mais sur des PR anciennes. Dans ce travail, il est proposé d'analyser la fatigue et ses déterminants dans une population de PR débutantes.

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?	Score : 5
---	-----------

Commentaires : La cohorte ESPOIR, du fait de son mode de recrutement pluri-régional, du nombre important de patients inclus, des données recueillies sur les caractéristiques des patients présentant un tableau de polyarthrite débutante et du caractère national constitue la seule source de données en France permettant de valider la fatigue comme critère de jugement de l'évolution de la PR et de mener cette recherche. Sur la fatigue et ses déterminants

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet Demande biologique adéquate...	Score : 5
<p>Commentaires :</p> <p>Il s'agit d'un travail « économe » en liquides biologiques car n'utilisant que des questionnaires. Les informations recueillies par ces questionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echelle visuelle analogique (0-100 mm) - Dimension 'vitalité' du questionnaire SF36 qui comporte 4 items - La qualité de vie a été mesuré par le SF36 - La qualité de vie a été mesuré par EMIR court - indice de Groll pour les comorbidités - la douleur (mesurée sur une échelle visuelle analogique et avec la dimension 'douleur' du SF36) - Les capacités fonctionnelles : HAQ - la santé mentale mesurée avec la dimension 'santé mentale' du SF36 et de l'EMIR court - Le soutien social mesuré avec la dimension 'soutien social' de l'EMIR court, le statut marital - Le sommeil par les réveils nocturnes liés à la douleur - L'activité de la maladie mesurée par le DAS28 <p>seront croisées avec les autres données, notamment biologiques, déjà prévues par le protocole de l'étude ESPOIR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données démographiques - L'ancienneté des symptômes et de la prise en charge - critères ACR - VS, CRP - Les données radiographiques (présence ou non d'érosions) - Les traitements médicamenteux (corticoïdes, antalgiques, DMARD) - Ménopause 	

5/ Evaluation méthodologique et statistique	Score : 5
<p>Commentaires :</p> <p>L'analyse statistiques repose sur des méthodes classiques et des tests paramétriques rendus possibles par le nombre importants de patients : coefficients de corrélation de Pearson, régression multiples, analyse de la variance sur mesures répétées, analyse multivariée par modèles mixtes. Cette analyse sera menée par le Centre d'épidémiologie clinique, service d'épidémiologie et évaluation cliniques, CHU Nancy rompu à ce type de recherche et utilisera le Logiciel SAS qui fait référence</p>	

6/ Qualité de l'équipe <i>Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet</i>	Score : 5
<p>Commentaires :</p> <p>Les participants au projet sont en adéquation parfaite avec les objectifs et à même de mener le projet à son terme en raison de leur formation, de la qualité de leurs travaux passés dans le domaine de l'épidémiologie et de leur implication déjà importante dans la cohorte ESPOIR.</p>	

7/ Budget Le plan financier est bien détaillé et adapté	Score :
---	---------

Commentaires :
Non communiqué

8/ Résumé de l'évaluation et recommandations

Score global (0 à 5): 5

Commentaires :

Les auteurs proposent l'analyse de la fatigue et de ses déterminants au cours des PR débutantes ce qui répond à un besoin important de mieux connaître l'origine de ce symptôme extrêmement invalidant et souvent négligé afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients. La méthodologie envisagée, l'expérience des auteurs dans le domaine sont garants de la faisabilité de cette étude ancillaire.

Annexe D.2 : Evaluation du projet de AC Rat - Projet Fatigue - Expert interne 2

Projets scientifiques ESPOIR
Dossier D'EVALUATION

Titre du Projet	Description et facteurs associés à la fatigue au cours des polyarthrites débutantes
Nom du coordinateur	Rat Anne-Christine

Nom/prénom et signature de l'expert	Interne 2
-------------------------------------	-----------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) <i>- objectifs clairement définis et bien ciblés</i> <i>- l'approche proposée permet au projet d'aboutir</i>	Score : 4
--	-----------

Commentaires : Le plan expérimental permettra de répondre à la question concernant le niveau de fatigue mais aussi sa corrélation avec d'autres éléments dans la PR récente.

2/ Innovation <i>Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question</i>	Score : 4
--	-----------

Commentaires : La question de la fatigue est importante pour les patients atteints de Pr et insuffisamment étudiée.
--

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?	Score : 5
---	-----------

Commentaires : Seule une cohorte importante et longitudinale peut répondre à ces questions.
--

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet Demande biologique adéquate...	Score : 5
---	-----------

Commentaires : Les données nécessaires sont citées.
--

5/ Evaluation méthodologique et statistique	Score : 4
<p>Commentaires :</p> <p>Les modèles multiples me paraissent un peu complexes (sur des données elles memes variant au cours du temps) mais globalement c'est adapté.</p>	
6/ Qualité de l'équipe <i>Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet</i>	Score : 5
<p>Commentaires :</p> <p>Méthodologistes et statisticiens reconnus</p>	
7/ Budget Le plan financier est bien détaillé et adapté	Score : 0
<p>Commentaires : pas de demandes financières</p>	
8/ Résumé de l'évaluation et recommandations	Score global (0 à 5): 4
<p>Commentaires :</p> <p>Question intéressante et bien traitée</p>	

Annexe D.3 : Evaluation du projet de AC Rat - Projet Fatigue - Expert externe

Projets scientifiques ESPOIR Dossier D'EVALUATION
--

Titre du Projet	Description et facteurs associés à la fatigue au cours des polyarthrites débutantes
Nom du coordinateur	Rat Anne-Christine

Nom/prénom et signature de l'expert	Externe
-------------------------------------	---------

Scores	0 : Informations incomplètes 1 : faible 2 : moyen 3 : bon 4 : très bon 5 : excellent
--------	---

1/ Excellence scientifique (plan expérimental et approche) -objectifs clairement définis et bien ciblés -l'approche proposée permet au projet d'aboutir	Score : 4
Commentaires : - Les objectifs sont clairs et paraissent largement réalisable.	

2/ Innovation Les objectifs représentent un progrès clair dans le contexte de l'état de la question	Score : 4
Commentaires : - Oui, dans la mesure où la question de l'asthénie et de la fatigue semblent avoir été jusqu'alors principalement investiguée dans la PR confirmée, mais seulement peu ou pas explorée dans la PR débutante. - L'investigateur souligne adéquatement que c'est une question qui est peu valorisée par les cliniciens, mais jugée très invalidante par les patients.	

3/ Adéquation avec une recherche sur la cohorte Espoir	Score : 5
En quoi la Cohorte ESPOIR est-elle indispensable pour répondre à la question ?	
Commentaires : - L'étude épidémiologique de la fatigue dans la PR précoce requiert une large cohorte de patients, suivis longitudinalement, et ayant inclus des variables permettant d'apprécier ce symptôme. Ceci semble être le cas avec de la cohorte Espoir.	

4/ Adéquation des demandes de mobilisation des données de la cohorte au projet Demande biologique adéquate....	Score : 5
--	-----------

Commentaires :

Ce projet ne nécessite pas d'accéder aux échantillons biologiques.
Le choix des covariables cliniques pour ce projet paraît adéquate.

5/ Evaluation méthodologique et statistique

Score : 4

Commentaires :

L'investigateur propose deux approches.

- Une approche transversale : l'étude du symptôme - fatigue -, avant l'administration du premier traitement de fonds & glucocorticoïde, avec des modèles de régression linéaires.

- Une approche longitudinale : évolution du symptôme avec des modèles longitudinaux multivariés (« mixed longitudinal models »)

Les facteurs confondants choisis à priori, paraissent utiles et réalistes. Est-ce que la dépression peut être adéquatement évalué avec le SF36 ? Ou est ce que le niveau de dépression pourrait constituer un facteur confondant pour la fatigue ?

6/ Qualité de l'équipe

Les participants au projet sont en adéquation avec les objectifs et la faisabilité du projet

Score : 5

Commentaires :

7/ Budget

Score :

Le plan financier est bien détaillé et adapté

Commentaires :

(pas reçu de budget)

8/ Résumé de l'évaluation et recommandations

Score global (0 à 5): 4-5

Commentaires :

Bon projet. Idée originale.