

Présents :

Justine Landrin (Bordeaux), Arnaud Constantin (Toulouse), Philippe Dieudé (Bichat), Catherine Le Boulout et Maxime Dougados (Cochin), Bruno Fautrel (Pitié), Cécile Gaujoux-Viala (Nîmes), Francis Guillemin (Nancy), Kahina Lamrani et Frédéric Lioté (Lariboisière), Lydia Kamar et Xavier Mariette (Bicêtre), Alain Saraux (Brest), Olivier Vittecoq (Rouen), Sarah Tubiana (CRB Bichat), Pascale Thévenot (SFR), A. Fievet (Biogen), Q. Boyer (Fresenius-Kabi), M. Assing (Pfizer), Nathalie Rincheval et Bernard Combe (Montpellier)

1. Projets soumis au conseil scientifique

Projet G. FALGARONE (20-09) : « *Rôle de la mutation pR988C, c2962C>T MET dans le phénotype clinique et biologique de la polyarthrite rhumatoïde* » :

Décision du CS : Le projet n'a pas été retenu.

Commentaires :

- On rappelle que le variant génétique n'a été identifié que chez un seul individu.
- L'absence de données sur la fréquence du variant candidat en population de cas (PR) et contrôles ne permet pas un calcul d'effectif nécessaire et de puissance de détection dans le cadre d'une étude d'association génétique.
- Variant non retrouvé dans GnomAD.
- Des données personnelles d'un WES sur une population de 400 PR ne trouve pas ce variant génétique, rendant très peu probable sa présence dans l'échantillon ESPOIR et donc sa pertinence pour une étude d'association génétique.

Projet V. BOUGET (20-08) : « *Using machine learning in supporting the decision of biologic drug prescription in rheumatoid arthritis* »

Décision du CS : Projet à amender en fonction des suggestions ci-dessous pour re-soumission et évaluation en fast-track par les reviewers (F. GUILLEMIN, B. FAUTREL) et le nouveau président du CS.

Commentaires et suggestions d'amélioration :

- L'approche algorithmique K-means nécessite un grand nombre de sujets pour un résultat optimal. 2 principaux facteurs limitants ont été identifiés :
 - o Le relativement faible nombre de patients concernés (sous traitement biologique au moins 1 fois avec un recul d'au moins 6 mois de suivi) – évalué à 30% de la population ESPOIR.
 - o La méthodologie de prise en compte de l'ordre des différentes séquences de switch de biologiques doit être précisée

- La problématique de la taille d'effectif évoquée ci-avant implique la nécessité d'identifier une cohorte de validation dans laquelle les variables étudiées dans ESPOIR soient également disponibles (reproductibilité) – Il a été suggéré de se rapprocher de la cohorte de Leiden (contact Annette van Der Helm – van Mil : A.H.M.van_der_Helm@lumc.nl) afin de voir en amont si les variables disponibles dans cette cohorte pourraient permettre l'étape de validation.
- Critère de rémission à préciser
- La modélisation médico-économique ne paraît pas possible compte tenu des données disponibles dans ESPOIR.
- Enfin une comparaison de l'approche algorithmique à une analyse statistique classique a été suggérée et pourrait faire l'objet d'un 2^{ème} projet.

Projet P. GARNERO (20-07) : « *Rôle pronostique des marqueurs biologiques du remodelage des tissus articulaires dans la polyarthrite récente* » :

Décision du CS : Projet à amender en fonction des suggestions ci-dessous pour re-soumission et évaluation en fast-track par les reviewers (J. SELLAM, P. RICLETTE) et le nouveau président du CS.

Commentaires et suggestions d'amélioration :

- Voir si les sérums à baseline sont nécessaires vs à sérums à 6 mois
- La quantité de sérum est apparue importante et doit être justifiée : Volume de sérum nécessaire à discuter (150 microL en duplicate par biomarqueur soit 600 microL + volume mort 400 microL soit 1 mL).
- Si volume justifié, la récupération de volume mort de sérum doit être envisagée
- D'autres analyses que la recherche de corrélation avec la progression radiographique à 5 ans pourraient être proposées :
 - o La progression radiographique rapide à 1 an (Δ SHS ≥ 5)
 - o L'approche avec des matrices pourrait s'avérer intéressante car combinant différents marqueurs clinique, radiographique ou biologique préalablement identifiés dans ESPOIR ou hors ESPOIR et disponibles.
- Préciser si ce sont les patients remplissant les critères ACR EULAR à baseline ou à 5 ans ou tous les patients de la cohorte (dont les arthrites indifférenciées).
- Ajouter un modèle d'ajustement prenant en compte les corticoïdes
- Il est fait mention d'un algorithme pronostique associant données biologiques et radiologiques structuraux des tissus articulaires : analyses à préciser.

2. Suivi des projets « fast-track » :

Aucun

3. Suivi des projets classiques

Suivi des projets les plus anciens par ordre chronologiques :

Projet J. KEDRA / B. FAUTREL (11-01) : « *Survie des PR débutantes sans anti-TNF : réalité et analyse des déterminants* » Article finalisé – Travail présenté au congrès de la SFR 2019 – Publié à Joint Bone Spine 2020 (ESPOIR 110).

Projet L. SEMERANO (11-10) : « *Les taux sériques des acides gras oméga 3 dans les rhumatismes inflammatoires débutants sont-ils prédictifs de l'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde, de sa sévérité et de la progression structurale ?* » Après validation des méthodologistes, envoi d'une première version aux rapporteurs et au Conseil Scientifique avant la fin décembre 2020.

Projet A. CONSTANTIN (13-08) : « *Évaluation et amélioration des performances des équations de prédiction du risque cardiovasculaire de la PR à 10 ans dans la cohorte ESPOIR* » - Données complémentaires demandées pour analyses longitudinales . En attente de la demande au président du CS : Accepté le 15/07/20 – La demande de l'IP doit être maintenant faite auprès de N. RINCHEVAL.

Projet C. GAUJOUX-VIALA (14-13) : « *Étude de la discordance médecin-malade dans la polyarthrite rhumatoïde débutante en France* » - Analyses relancées en cours.

Projet A. RUYSEN-WITRAND (14-23) : « *Étude d'association entre des polymorphismes du promoteur du gène encodant Nrf2 et la sévérité structurale de la Polyarthrite Rhumatoïde* » - Écriture du manuscrit en cours, sous la direction d'A. CANTAGREL: en attente de réponse.

Projet O. VITTECOQ (14-25) : « *Validation dans la cohorte ESPOIR d'un set de 12 biomarqueurs sériques incluant 2 protéines très discriminantes (PROS et CO7) capable de prédire la non-réponse à la combinaison MTX/etanercept* » - Données complémentaires envoyées le 6 mai 2020 pour la description des populations. Suite aux remarques des parrains, l'article est en cours de remaniement.

Projet A. RUYSEN-WITRAND (14-28) : « *Quelle différence y a-t-il en termes de morbi-mortalité à 10 ans entre les patients en rémission prolongée et les patients n'ayant atteint que le bas niveau d'activité dans la cohorte ESPOIR?* » - Compléments de données 11-12 ans envoyées le 29 juin 2020, analyses en cours de finalisation.

Projet S. MATHIEU (14-29) : « *Efficacité, tolérance et maintien thérapeutique des traitements de fond en fonction de l'âge des patients* » - Article publié dans Rheumatology 2020 (ESPOIR 111)

Projet M-E. TRUCHETET (14-32) : « *Anticorps anti-protéines carbamylées dans le sérum de patients ayant une polyarthrite récente (cohorte ESPOIR) : prévalence, distribution, caractère prédictif d'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde* » - Après une longue période de test de validation, une première série de tests a été réalisée sur une autre population et les dosages d'ESPOIR vont être faits au plus tard premier trimestre 2021.

Projet R. SEROR (14-35) : « *Etude du rôle des anomalies germinales d'A20/TNFAIP3 au cours des lymphomes associés à la polyarthrite rhumatoïde* » - Le manuscrit de l'article a été rédigé et sera envoyé aux coauteurs très prochainement, pour une soumission envisagée dans *Annals of the Rheumatic Diseases* au début de l'année 2021.

Projet G. CAROLL (14-36) : « *Do MBL2 Gene SNPs predict Multiple Serious Infections in Rheumatoid Arthritis?* » - Relancer G Caroll (gicarrollmd@gmail.com) pour savoir s'il souhaite toujours accéder aux données 11-12 ans de la cohorte.

Projet A. RUYSEN-WITRAND (14-38) : « *Quelle différence y a-t-il en termes de sévérité structurale et fonctionnelle à 10 ans entre les patients en rémission prolongée et les patients n'ayant atteint que le bas niveau d'activité dans la cohorte ESPOIR ?* » - Abstract accepté en communication orale à l'ACR 2020 et en poster à la SFR 2020. Le manuscrit est en cours de préparation.

Projet G. AVENEL (15.05) : « *Étude longitudinale des rhumatismes inclassés issus d'une cohorte de rhumatisme inflammatoires débutants* » - Difficulté d'appliquer des critères de classification fiables *a posteriori*, l'avis d'expert en appliquant les critères ACR EULAR à 1 an pour les rhumatismes inclassés retenu comme critère diagnostic.

Projet C. DAIEN (15.08) : « *Influence des acides gras à chaînes courtes, reflet du microbiote et de l'alimentation, sur la PR débutante à partir des patients de la cohorte ESPOIR.* » - Projet abandonné

Projet C. GAUJOUX-VIALA (15-09) : « *DAS28 VS versus DAS28 CRP dans la polyarthrite débutante : résultats de la cohorte ESPOIR.* » - article en cours de rédaction.

Projet C. ROUBILLE (16-02) : « *Tolérance à 10ans des corticoïdes dans une population de PR précoce* » (extension du projet 14-07) – Publié dans *Rheumatology* 2020 (ESPOIR 112)

Projet P. DIEUDE (16-13) : « *Prévalence et identification de facteurs de risque de la pneumopathie infiltrante au cours de la polyarthrite rhumatoïde.* » – 2 Abstracts/communication orale ACR 2020 et SFR 2020 – En cours de rédaction

Projet M. SOUBRIER (17-01) : « *Évaluation de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde et de ses traitements sur la réserve ovarienne.* » – Publié dans *Rheumatology* 2020 (ESPOIR 109).

Projet C. HUA (17-02) : « Impact de la multimorbidité sur la réponse thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde récente » - Article en cours de soumission.

Projet J. KEDRA (18-03) : « *Étude des déterminants du pronostic à 10 ans de la polyarthrite rhumatoïde : analyses des données de la cohorte ESPOIR.* » - Communication orale et poster présentés au congrès de la SFR 2020. Article en cours de rédaction.

Projet D. GUELLEC (19-01) : « *Quel est l'impact d'une notion d'antécédent familial de polyarthrite rhumatoïde chez les patients présentant une arthrite récente ?* » - Article en cours de rédaction.

Projets 17-06, 18-01, 18-04, 18-06, 18-07, 18-08, 18-09, 18-10, 18-12, 19-02 et 20- : en cours d'analyse.

4. Autre point :

Le CS d'ESPOIR a élu B. FAUTREL président pour une durée de 2 ans.

**Prochain conseil scientifique : 25 juin 2021 de 11h30 à 14h30
En visioconférence**