

# Compte-rendu du Conseil scientifique Cohorte ESPOIR

## Vendredi 25 Novembre 2011



**Étaient présents** : F. Berenbaum, A. Constantin, Cl. Chartier (MSD), B. Combe, Ph. Dieudé, B. Fautrel, F. Guillemin, X. Le Loet, X. Mariette, N. Rincheval, A-C Rat, N. Rincheval, A. Saraux, C. Sordet, L. Semerano, M. Hurtado, T. Schaeffer

### Mise à Jour des données ESPOIR :

Une mise à jour des données ESPOIR a été présentée par Nathalie Rincheval.

Le problème des perdus de vue a été longuement abordé. Il ressort de façon logique que les perdus de vue comprennent majoritairement des patients pour lesquels un autre diagnostic que la PR a été retenu, et des patients PR en rémission. Les facteurs prédictifs d'être suivis dans la cohorte comprennent tous les facteurs associés à un mauvais pronostic ; en analyse univariée : FRIgA > 9, FRIgM > 9, anti-CCP > 50, diagnostic de PR (EVA > 71), allèles à risque, score de Sharp pincement > 2, délai entre 1ère douleur et ESPOIR > 146, NAG > 6, âge > 50, douleurs articulaires à la mobilisation ; en analyse multivariée : anti-CCP > 50 (OR = 3,59 [IC95% : 2,31-5,8]), âge > 50 (OR = 1,81 [IC95% : 1,24-2,62]), douleurs articulaires à la mobilisation (EVA > 56) (OR = 0,68 [IC95% : 0,46-0,98]).

L'analyse des critères ACR/EULAR a été faite à 5 ans. Sur les 813 patients de la cohorte, 704 (93,5%) satisfont aux critères et 49 (6,5%) n'y satisfont pas (données manquantes : n=60). Sur les 573 patients ayant réalisé la visite 5 ans : 523 (91,4%) satisfont aux critères ACR/EULAR 2010, 49 n'y satisfont pas (données manquantes : n=1).

Un point a également été fait sur les données chirurgicales. 56 patients ont bénéficié d'au moins un geste chirurgical entre l'inclusion et la 5<sup>e</sup> année, soit 66 gestes chirurgicaux, parmi lesquels 9 prothèses, 5 arthrodeses, 7 synovectomies ou téno-synovectomies, 5 chirurgies de l'avant-pied, 40 autres gestes.

### Le point sur les publications tirées d'ESPOIR :

Huit ans après la mise en place de la cohorte, on note en 2011 une accélération du rythme des publications. Si 21 articles issus de la cohorte ont été référencés dans Pubmed depuis 2003, 8 ont été publiés en 2011 et 8 autres sont soumis et en cours de relecture. On peut également souligner la qualité des revues dans lesquels les 8 articles ont été publiés en 2011 : 4 dans *Annals of the Rheumatic diseases*, 1 dans *Arthritis and Rheumatism*, 1 dans *Rheumatology*, 2 dans *Journal of Rheumatology*.

En 2011, ESPOIR a donné lieu à 8 communications à l'EULAR, 6 à l'ACR, 7 au Congrès Français.

Seul point négatif, le peu d'articles de génétique et la difficulté à publier ces articles ont été soulignés.

Les recommandations pour la publication de données issues d'ESPOIR ont été rappelées :

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, Wyeth-Pfizer, Roche 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 et P BOUMIER Amiens, B. FAUTREL, P BOURGEOIS, Paris-La Pitié, RM. FLIPO, Lille , Ph. GOUPILLE, Tours, F. LIOTE, Paris- Lariboisière, X. LE LOET et O VITTECOQ, Rouen, X MARIETTE, Paris Bicetre, O MEYER, Paris Bichat, A.SARAUX, Brest, Th SCHAEVERBEKE, Bordeaux, J. SIBILIA, Strasbourg)"

Et selon l'utilisation des données : V. Devauchelle for expert x-ray reading (si RX J0) ou C Lukas (si radio M0,M6,M12), ou S. Martin (Paris Bichat) who did all the central dosages of CRP, IgA and IgM rheumatoid factor and anti-CCP antibodies ou the biological resources centre (Paris-Bichat, J. Benessiano) which was in charge of centralising and managing biological data collection ....

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 biothèque faire figurer dans la partie "Method" 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 Oct;74(5):440-5. Epub 2007 Jul 26"

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

## **10 ans d'ESPOIR, et après ?**

Bernard Combe a attiré l'attention sur le fait que nous approchions de la date anniversaire des 10 ans de la mise en place de la cohorte ESPOIR. Plusieurs options ont été discutées : soit faire une journées purement scientifique consacrées au données issues de la cohorte, soit faire une réunion plus informelle destinée à tous les participants à la cohorte (infirmières de recherche clinique, ARCs, voire correspondants rhumatologues). Le problème des sponsors de cette manifestation a également été abordé, soit monosponsoring Merck, soit sponsoring multi-partenaires.

Il a été envisager d'organiser une soirée d'information générale conviviale pour les différents intervenants, et une journée scientifique le lendemain. Le problème du sponsoring n'a pas fait l'objet d'une décision définitive, nos partenaires de Merck souhaitant réfléchir avant de donner une réponse définitive. L'idée était cependant de privilégier un sponsoring avec les différents partenaires d'ESPOIR.

L'intérêt de poursuivre la cohorte au delà des 10 ans initialement prévu a été discuté. Une grille simplifiée de recueil clinique et biologique sera proposée dans l'idée de poursuivre le suivi des patients demeurant dans la cohorte jusqu'à 15 voire 20 ans.

### **Discussion de l'appel d'offre octobre 2011 :**

3 dossiers ont été analysés, et un 4<sup>e</sup> a été revu secondairement (arrivé hors délai).

- 1) **Identification de marqueurs prédictifs de mise sous biothérapie dans les deux premières années d'évolution d'un rhumatisme inflammatoire inclus dans la cohorte ESPOIR** – Thierry Lequerré

**Lecteurs :** C. Lukas, A. Constantin, P. Dieudé

Ce projet n'a pas été accepté.

L'idée est de déterminer des paramètres cliniques et biologiques prédictif de la mise en route d'une biothérapie durant les deux premières années de la maladie. Plusieurs limites importantes ont été soulignées : le très faible effectif de patients sous biothérapie à 2 ans, la très vraisemblable collusion avec les marqueurs classiques de mauvais pronostic des PR débutantes, l'absence de donnée recueillie lors de la décision de modification des traitements, qui ne coïncide généralement pas avec une visite ESPOIR (ces visites, semestrielles, étant indépendante des décisions thérapeutiques prises bien souvent par un médecin tiers), un effet centre probablement important, non pris en compte dans le projet.

- 2) **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 ? Etude chez les patients de la cohorte ESPOIR** – Luca Semerano

**Lecteurs :** A. Cantagrel et RM. Flipo

Projet accepté.

Ce projet vise à déterminer si les acides gras polyinsaturés oméga 3 sériques, connus pour leur action régulatrice, peuvent être prédictifs de l'évolution d'un rhumatisme inflammatoire sérique vers une authentique PR et de la sévérité d'une PR débutante. Ce projet est en adéquation avec la cohorte, et l'expertise de l'équipe qui sera chargé de ces dosages a été soulignée. Quelques questions ont cependant été posées, concernant notamment la stabilité des acides gras après congélation et stockage prolongé à -80°C, questions qui ont été adressées à l'auteur de la demande.

- 3) **Détection et quantification des protéines CEACAM8 soluble et MICA soluble dans le sérum et le liquide articulaire de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite indifférenciée: intérêt diagnostique, pronostique, signification biologique et influence du traitement par Rituximab** – Patrice Decker

**Lecteurs :** X. Mariette et A. Saraux

Ce projet n'a pas été accepté.

Il a été souligné que, si le laboratoire possède bien toute l'expérience nécessaire pour effectuer le dosage des deux protéines d'intérêt, de nombreuses limites devaient être prises en considération. Les deux parties proposées dans cette étude n'ont aucun lien entre elles (CEACAM8, un marqueur de l'activation des PNN et MICA, un facteur impliqué dans l'activation des lymphocytes T, qu'il est prévu d'étudier avant et après traitement par rituximab. L'absence de toute donnée préliminaire est regrettable avant de songer utiliser les échantillons de sérum d'ESPOIR. Concernant le projet CEACAM8, il paraîtrait plus intéressant de faire des dosages sur liquide articulaire que des dosages sériques. Concernant le projet MICA, la cohorte ESPOIR n'est certainement pas la cohorte idéale, compte tenu du faible nombre de patient ayant fait l'objet d'un traitement par rituximab. Enfin, aucun plan d'analyse statistique n'a été fourni.

- 4) **Evaluation of the proposed ACR/EULAR criteria and traditional DAS28, CDAI and RAPID3 definitions of remission in Rheumatoid Arthritis in routine clinical care** – Isabella Castrejon

**Lecteurs :** F. Guillemin et B. Fautrel

Ce projet a été accepté sous réserve d'une modification de ses objectifs.  
En effet, il s'agit d'un projet intéressant mais très redondant avec le projet déjà effectué par David Felson, présenté à l'EULAR 2011 et dont le manuscrit a été soumis pour publication. Il est suggéré à l'auteur du projet de se focaliser sur le RAPID3 qui n'a pas été évalué par Felson.

**Suivi des projets en cours :**

Les projets en cours ont été revus. Pour la majorité de ces projets, des informations sur l'avancement des travaux ont pu être obtenues de la part des parrains ou du conseil scientifique. Des informations complémentaires ont été fournies à l'issue immédiate du CS pour certains dossiers.

**Prochain appel à projets :**

Lancement de l'appel d'offres :	12 Mars 2012
Deadline d'envoi des projets :	31 Avril 2012
Deadline analyse des projets par les tuteurs :	1er Juin 2012
Envoi des dossiers au CS :	15 Juin 2012

**Prochaine réunion du conseil scientifique d'ESPOIR :**

Le 5 juillet 2012, à partir de 9h30, chez MSD (adresse à préciser)

Bordeaux, le 12 janvier 2012-01-16

Thierry Schaefferbeke  
Président du Conseil Scientifique d'ESPOIR